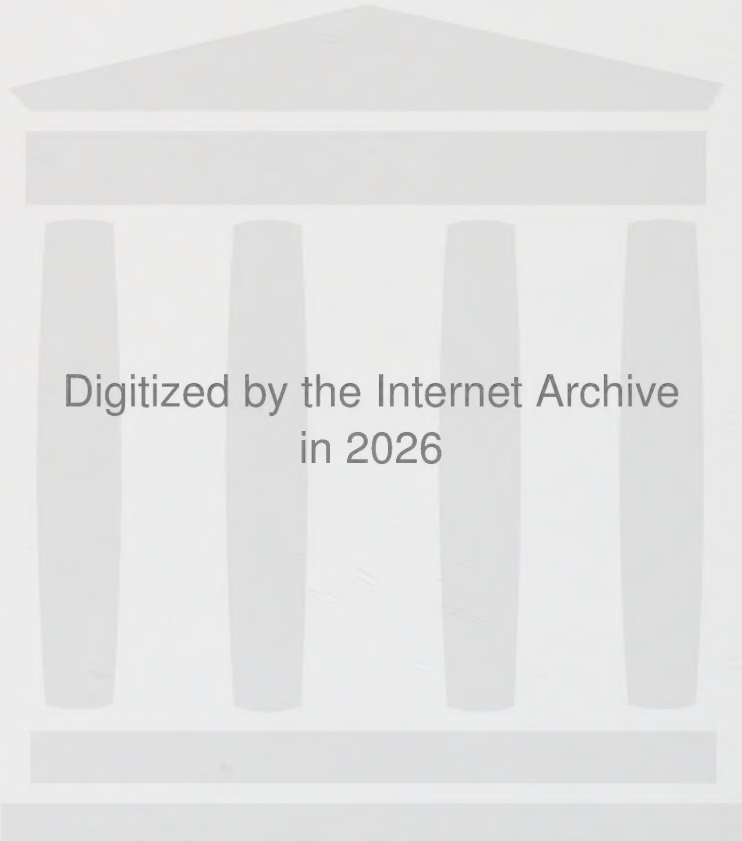


**Die Gonadotropin-Ausscheidung im Harn
bei Frauen während des Klimakteriums**

Manfred Vanselow

1963



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555224_0070

AUS DER I. FRAUENKLINIK UND HEBAMMENSCHULE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Bickenbach

Die Gonadotropin-Ausscheidung im Harn bei Frauen während des Klimakteriums

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Manfred Vanselow

Singen a. Htw.

München 1963

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.Doiz.Dr.R.KAISER
Mitberichterstatter: Prof.Dr.W.BICKENBACH
Dekan: Prof.Dr.R.BACHMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 20.12.1963



Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	Seite 1
II.	Allgemeiner Teil	3
	A. Die gonadotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens	3
	B. Wechselbeziehungen zwischen Zwischenhirn, Hypophysenvorderlappen und Ovarium	5
III.	Methodik	9
	Die quantitative Bestimmung der Gonadotropine im Harn	9
	A. Kurzer Überblick über die gebräuchlichen Methoden	9
	B. Angewandtes Verfahren	13
	1. Extraktion der Gesamtgonadotropine	13
	2. Reinigungsverfahren durch Adsorption an Tricalciumphosphat zur Verminderung der Toxizität der Extrakte	14
	3. Biologische Aktivitätsbestimmung der Gonadotropine im Tierversuch	15
	4. Statistische Sicherung der Gonadotropinbestimmung mit der Vier-Punkte-Methode	16
IV.	Eigene Untersuchungsergebnisse	21
	A. Herstellung der zu testenden Substanzen und des Laboratoriums-Standards	21
	B. Die statistische Berechnung zur Bestimmung der biologischen Aktivität	21

C.	Die Gonadotropinausscheidung im Harn bei Frauen während des Klimakteriums vor der Menopause	25
1.	Dosierung der Extrakte	25
2.	Vorversuche zur Schätzung der Aktivität der einzelnen Extrakte	26
3.	Die Gonadotropinausscheidung in HMG-Einheiten	27
4.	Statistische Sicherung der Ergebnisse	35
V.	Diskussion der Ergebnisse	36
VI.	Zusammenfassung	45
VII.	Tabellen und Abbildungen	47
VIII.	Literaturverzeichnis	54

I. E I N L E I T U N G

"Das Klimakterium ist die Zeit, in der die Frau die Geschlechtsreife verliert und allmählich in die nicht mehr fortpflanzungsfähige Phase ihres Lebens hinüberwechselt, sich also in den Wechseljahren befindet. Menopause ist wörtlich die Zeit, in der die monatliche Periodenblutung aufhört" (M a r t i u s, 63).

Klimakterium ist also eine Zeitspanne, während die Menopause streng genommen nur ein Zeitpunkt im Leben der Frau ist, der in der Mitte des Klimakteriums liegt. In ähnlicher Weise lautet die neueste Definition des Comité des nomenclatures der Fédération international de gynécologie et d'obstétrique:

"Menopause: la fin physiologique des menstruations; climactère: quelques années avant et quelques années après la menopause." Begrifflich entspricht das "Klimakterium" also der "Pubertät", die "Menopause" der "Menarche". Die Zeitspanne des Klimakteriums unterteilt man oft noch in eine Prae- und Postmenopause.

Der Zeitpunkt der Menopause fällt in unsern geographischen Breitengraden im allgemeinen zwischen das 45. und 50. Lebensjahr und ist ebenso wie der der Menarche starken Schwankungen unterworfen. Man spricht von einem "Klimakterium praecox", wenn die Regel schon zwischen dem 35. bis 40. Lebensjahr aufhört; von einer "Klimax tarda", wenn sich das Aufhören der Regelblutungen bis in das 6. Lebensdezennium verschiebt.

Bei dem allmählichen Erlöschen der Ovarialfunktion ist noch nicht geklärt, ob das Ovarium sich in seinem Oocytenvorrat erschöpft, ob das Keimplasma altert oder

das Aussetzen der ovulatorischen Funktion primär zentral beeinflusst wird. Jedenfalls bringt das Klimakterium eine Verschiebung des innersekretorischen Gleichgewichts, und es kommt zu vegetativen Dystonien, bis eine allmähliche Neuregulierung des Drüsensystems die Harmonie des Seniums herstellt (W a g n e r, 80).

Als Beitrag zur innersekretorischen Situation im Klimakterium wird in der vorliegenden Arbeit über die Ausscheidung der Gesamtgonadotropine im Harn bei klimakterischen Frauen berichtet. Anstelle der Tiereinheit als Maß der gonadotropen Aktivität, die durch unterschiedliche Versuchsbedingungen sehr starken Schwankungen unterworfen ist, erfolgt bei den eigenen Untersuchungen ein Vergleich mit einem internationalen Gonadotropin-Standardpräparat am gleichen Tierstamm und unter den gleichbleibenden Versuchsbedingungen.

II. ALLGEMEINER TEIL

A. Die gonadotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens (HVL).

Zu den wichtigsten Hormonen des Hypophysenvorderlappens zählen die gonadotropen Hormone, die über das Ovarium bzw. Hoden eine indirekte Wirkung auf den Organismus ausüben. Man unterscheidet drei gonadotrope Hormone: das follikelstimulierende Hormon (FSH), das luteinisierende Hormon (LH oder ICSH) und das luteotrope Hormon (LTH).

Chemisch weisen die gonadotropen Hormone eine gewisse Artspezifität auf. Artfremde Hormone sollen aber auch wirksam sein (K a r l s o n , 50). Aus chemischen Untersuchungen weiß man, daß sowohl FSH als auch ICSH Glykoproteide sind und daß LTH ein Protein ohne Zuckeranteil ist (B e r s i n , 7). Die Molekulargewichte liegen zwischen 20 - 30 000 (50). Aus Tierhypophysen konnte bis Jetzt ICSH rein dargestellt werden, FSH und LTH nur in hochgereinigtem Zustand (D i c z f a l u s y und H e i n r i c h s , 27). S e g a l o f f und S t e e l - m a n (74) gelang es, aus Urin und Menschenhypophysen durch wiederholte papierchromatographische Trennung reines ICSH zu gewinnen. Die FSH-Fraktion enthielt dagegen noch ein gewisses Maß an luteinisierender Aktivität.

Bisher war es noch nicht möglich, die im Harn von nichtschwangeren Frauen, Männern und Kindern gefundenen gonadotropen Substanzen in FSH- und ICSH-Gruppen zu trennen (J o h n s e n , 45). Es ist deshalb nicht ausgeschlossen, daß eine einheitliche gonadotrope Substanz eine follikelstimulierende und interstitielle Wirkung besitzt. Die

verschiedenen Gonadotropine FSH, LH und LTH würden dann als prosthetische Gruppen einer einheitlichen Eiweiß-Trägersubstanz anhaften (C o l l i p, 25). Deshalb wäre es vorläufig besser, die Hypophysen- und Harn-Gonadotropine als FSH-, ICSH- und LTH-Aktivitäten zu bezeichnen (27).

Der Gonadotropinclub schloß sich 1953 in Genf der Hypothese von einer gemeinsamen Trägersubstanz mit verschiedenen gonadotrop wirksamen, "prosthetischen" Gruppen an und führte das im Urin von Frauen nach der Menopause gefundene Gonadotropin als sogenanntes HMG oder human menopausal gonadotrophin als Eichpräparat und Standard in die Forschung ein. Dieses enthält nach L o r a i n e und B r o w n (58) eine FSH- und ICSH-Aktivität zu gleichen Teilen und läßt sich in beachtlicher Reinheit darstellen (B o r t h, L u n e n f e l d und W a t t e v i l l e, 12; J o h n s e n, 45, 46; S e g a l o f f, S t e e l m a n, E v e r e t t und F l o r e s, 73). Dieses im Harn von Frauen nach der Menopause vorkommende Gonadotropin scheint mit den Gonadotropinen aus dem Urin von nichtschwangeren, geschlechtsreifen Frauen, Männern und Kinern identisch zu sein (59), weshalb diese als sog. HMG-Äquivalente anzusehen sind.

B. Wechselbeziehungen zwischen Zwischenhirn, Hypophysenvorderlappen und Ovarium.

Eine Hypophysektomie vor Eintritt der Geschlechtsreife hat eine dauernde Unreife des Ovarium zur Folge. Es kommen weder Eireifung noch Inkretion in Gang, sodaß auch die sekundären Geschlechtsmerkmale nicht zur Entwicklung kommen. Bei geschlechtsreifen Tieren tritt nach Ausfall der gonadotropen Hormone durch Hypophysektomie eine Atrophie der Ovarien ein. Eireifung und Inkretion erlöschen. Alle größeren und mittleren Sekundärfollikel verfallen der Atresie (T o n u t t i, 78). Dagegen bleiben Primärfollikel und kleine Sekundärfollikel einschließlich ihrer Eizellen erhalten. Auch im menschlichen Organismus finden sich selbst nach langjährigem Hypophysenausfall noch Primärfollikel, während die übrigen Strukturelemente fehlen. Bis zum 50. Lebensjahr bleiben in solchen Fällen die Primärfollikel erhalten und verschwinden dann allmählich. Man kann daraus den Schluß ziehen, daß Primärfollikel und kleinste Sekundärfollikel einschließlich ihrer Oozyten ein autonomes Dasein führen (78). Der Ablauf der Eireifung mit der Differenzierung in die verschiedenen Zellschichten und die Aufnahme der Inkretion ist aber an die Stimulierung der einzelnen gonadotropen Hormone gebunden.

Die zyklischen Vorgänge im Ovarium sind das Ergebnis ständiger reziproker Beeinflussungen zwischen gonadotroper Partialfunktion des HVL und der Ovarialfunktion. Die Ovarialhormone beeinflussen Bildung und Ausschüttung der gonadotropen Hormone (D i c z f a l u s y - L a u - r i t z e n, 28). Bei der Steuerung des Ovarialzyklus spielt dieser Vorgang eine große Rolle. Die in den heranwachsenden Follikeln gebildeten Oestrogene dämpfen

einerseits von einem gewissen Schwellenwert an die FSH-Ausschüttung aus der Hypophyse, andererseits sollen sie die Bildung größerer LH-Mengen anregen. Dies würde zur endgültigen Ausreifung einiger Follikel, zum Follikelsprung und der sofort unter LH-Einwirkung einsetzenden Luteinisierung der Granulosa führen. Die Oestrogene regen vielleicht die Abgabe von LTH aus der Hypophyse an (78). Durch LTH wiederum sollen die Luteinzellen erst in die Lage versetzt werden, Progesteron zu bilden (B u c h h o l z, 20).

Der HVL besitzt, wie auch die glandotrop gesteuerten peripheren endokrinen Organe, eine gewisse autonome, jedoch begrenzte Sekretionsleistung, die den Parenchymzellen eigen ist. Die Modulation der sekretorischen Aktivität des HVL - z.B. eine entsprechende ACTH-abgabe beim Stressgeschehen oder eine zusätzliche Gonadotropin-abgabe im Zusammenhang mit artbedingten Besonderheiten in der Fortpflanzungsbiologie - scheint an den Zustrom von Impulsen aus dem Hypothalamus zum HVL gebunden zu sein. Der Hypothalamus hat demnach die Aufgabe, die Sekretionsdynamik des HVL situationsgerecht im Hinblick auf die großen biologischen Funktionen der Fortpflanzung und der Anpassung an die Umweltsituationen zu beeinflussen und damit die Spielbreite der sekretorischen Aktivität des HVL temporär zu erweitern (T o n n u t t i, 78).

Man weiß heute noch nicht genau, ob diese Einflußnahme des Hypothalamus direkter oder indirekter Natur ist, ob im Hypothalamus bestimmte anatomisch lokalisierbare Zentren für die Regulation des HVL vorhanden sind, und auf welchem Weg die etwaige Impulsübertragung vom Hypothalamus zum HVL erfolgt. Große Bedeutung wird dem sog. Portalgefäßsystem als Weg der etwaigen Impulsüber-

tragung zugemessen. Dabei sollen hypothalamische Neurone einen noch unbekannten Überträgerstoff in ein primäres, infundibulär gelegenes Kapillarnetz des Pfortadersystems abgeben, und dieser soll durch die Pfortadern entlang dem Hypophysenstiel dem im HVL gelegenen sekundären Kapillarnetz zugeleitet werden. Auf diesem Weg soll die sekretorische Aktivität des HVL vom Hypothalamus her kontrolliert werden (H a r r i s, 38, 39).

Die Ovarialfunktion wird nicht nur hormonal beeinflusst, es soll auch eine zentripetale Erregungsleitung vom Uterus zum Zentralnervensystem geben, da es beispielsweise möglich ist, durch eine Cervixreizung Frühovulationen auszulösen (B i c k e n b a c h, D ö r i n g und H o s s f e l d, 8). Für zentrifugale nervale Reize auf das Ovarium spricht die Beeinträchtigung der Ovarialfunktion nach einer Durchtrennung des Rückenmarks (B i c k e n b a c h, D ö r i n g und U h l e n - h o f f, 9), sodaß wohl gewisse regulatorische Einflüsse auf das Ovarium auf dem Nervenwege erfolgen.

Bei der Beurteilung der Ursache der klimakterischen Beschwerden ist man durch die Erkenntnisse der Funktionen des Hypophysen - Zwischenhirnsystems einige Schritte vorangekommen. Die Untersuchungen von H e s s (40) haben ergeben, daß im Zwischenhirn die vegetativen Funktionen zu einem zielgerichteten Leistungssystem gekoppelt sind, in das neben Blutdruckregulierung, Zucker- und Wasserhaushalt, Sexualzentrum auch das Triebleben und das seelische Ausdrucksvermögen mit einbezogen sind. Das Hypophysen-Zwischenhirnsystem gilt als Schaltstelle, in der das autonome Nervensystem und das endokrine System zusammentreffen und zu einer

Funktionseinheit verbunden werden. In diesem System können also hormonale Wirkungen auf das vegetative System übergeleitet werden. Umgekehrt können nervöse Reize in hormonale Impulse umgesetzt werden (M i c h e l s, 64). Da sich beim Fortfall der Keimdrüsenfunktion im Klimakterium eine allgemeine Störung im hormonalen Gleichgewichtssystem ergibt, kommt es bei einer Anzahl von Frauen während dieser Zeit zu den vielgestaltigsten Erscheinungen, die man unter dem Begriff der "Klimakterischen Beschwerden" zusammenfaßt. Das Auftreten der klimakterischen Beschwerden hängt weitgehend von der Konstitution der betreffenden Frau ab: die Pyknika disponiert viel weniger zu solchen Beschwerden als die schlankwüchsige Frau. M i c h e l s (64) wies nach, daß das Nachlassen der vegetativen Funktionen der Keimdrüsen bei der Pyknika relativ langsamer erfolgt und einen beschwerdefreieren Verlauf des Klimakteriums bedingt als der anscheinend rascher erfolgende Ausfall der Ovarialfunktion bei der Leptosoma. W a g n e r (80) erklärt mit seinen elektrodermatometrischen und stoffwechselregulatorischen Untersuchungen das beschwerdereiche Klimakterium so, daß Zwischenhirnlabile gegenüber den Vorgängen der Wechseljahre empfindlicher sind, und so vasomotorische, neurologische und psychische Sensationen durch ein labiles Lienzephalon verursacht und gesteuert werden. Bei Zwischenhirnlabilen verursachen deshalb schon physiologische Reize pathologische Erscheinungen in den vegetativen Funktionen (80).

III. M E T H O D I K

D i e q u a n t i t a t i v e B e s t i m m u n g d e r G o n a d o t r o p i n e i m H a r n .

A. Kurzer Überblick über die gebräuchlichen Methoden.

Um die zeitraubenden biologischen Bestimmungen zu umgehen, hat man versucht, die Gonadotropine mit chemischen Methoden zu bestimmen. Die hochmolekulare Struktur der Proteine bietet für chemische Bestimmungen große Schwierigkeiten. Man versuchte mit Papierelektrophorese, Polarographie und Kolorimetrie (B a l l e - H e l a e r s, 6; D r e s c h e r, 30; B r a g a, 15; S e g a l o f f und S t e e l m a n, 74; T o c a n t i n s und D e S o u z a - L e a o, 77) die Gonadotropine zu isolieren. Diese chemischen Bestimmungen haben aber gegenüber den biologischen Methoden bisher keine Fortschritte gebracht. Eine kritische Stellungnahme findet sich bei L o r a i n e und B r o w n (57).

Da man die Wirkungen der gonadotropen Hormone an den Erfolgsorganen unter den verschiedensten Bedingungen schon weitgehend kennt und auch schon langjährige Erfahrungen vorliegen, stehen die biologischen Bestimmungsmethoden bis jetzt ganz im Vordergrund (D i c z f a - l u s y und H e i n r i c h s, 27).

Das Ziel der zahlreichen Extraktionsverfahren ist die Herstellung hochkonzentrierter Extrakte, die im Tierversuch eine möglichst geringe Toxizität haben sollen. Dies ist besonders wichtig bei Bestimmungen der Harngonadotropine.

Im wesentlichen beruht die Extraktion auf Adsorption

und Präzipitation. Als Adsorbentia verwendet man anorganische Substanzen, wie Kaolin (Bolus alba), Aluminiumhydroxyd, Tricalciumphosphat und als organische Substanz die Benzoesäure. Präzipitiert wird mit Alkohol bzw. Aceton. Eine Kombination von Adsorption und Präzipitation wie beispielsweise Kaolin und Aceton sind sehr häufig. Wichtig bei allen Extraktionsverfahren ist das genaue Einhalten ganz bestimmter pH-Bereiche.

Die gebräuchlichste Methode der heute verwendeten Extraktionsverfahren ist die sog. K a o l i n - A c e t o n - Methode nach L o r a i n e und B r o w n (57), bei welcher die Harngonadotropine bei einem pH-Wert von 4,0 an Kaolin adsorbiert werden. Bei pH 11,3 wird eluiert und bei pH 5,0 präzipitiert. Durch die Behandlung des HMG-Extraktes mit Tricalciumphosphat konnte eine Herabsetzung der Toxizität im Tierversuch erreicht werden. Dadurch war es möglich, größere Mengen eines HMG-Extraktes pro Versuchstier zu geben.

Die K a o l i n - A c e t o n - Methode nach A l b e r t (2) findet wegen ihrer einfacheren technischen Handhabung im Vergleich zu der Kaolin-Aceton-Methode von L o r a i n e und B r o w n ebenfalls Verwendung; die Erfahrungen mit ihr sind aber noch gering.

Eine weitere Extraktionsmethode ist die von J o h n - s e n (47) angegebene Gerbsäure-Methode. Auch dieses Verfahren ist weniger zeitraubend als die Kaolin-Aceton-Methode. Für genaue wissenschaftliche Arbeiten erfüllt sie aber nicht ganz ihre Aufgabe. Die Ergebnisse liefern nur annähernd vergleichbare Werte, die statistisch nicht gesichert werden können.

Von V i e r n e i s e l (79) wird noch die sog. Ultrafiltrationsmethode zur Extraktion von Gonadotropinen aus dem Harn angegeben. Damit soll eine wesentlich höhere Ausbeute an Gonadotropinen erzielt werden als mit den anderen Bestimmungsmethoden (1,8 mal höher).

Als Testorgane für die gewonnenenⁿ Extrakte dienen vor allem Uterus, Ovarien, Prostata und Testes intakter, hypophysektomierter oder mit Hormonen vorbehandelter Ratten und Mäuse männlichen und weiblichen Geschlechts. Diese Organe sind die Erfolgsorgane der Gonadotropine und reagieren in Form von Gewichtszunahme, Hyperaemie oder histologisch nachweisbaren Veränderungen. Bereits im infantilen Stadium sind die Erfolgsorgane gut auf Gonadotropine ansprechbar.

Von den zahlreichen Testmethoden (Bestimmung der Follikelgröße, des Ovarialgewichtes, der Reaktion des Vaginalepithels und der Hypertrophie des Uterus) hat sich nach den Untersuchungen von L e v i n und T y n - d a l e (54) die Bestimmung der Uterusgewichtszunahme als Zeichen der Uterushypertrophie als die brauchbarste erwiesen. Die Fehlerbreite bei dieser Methode liegt nur bei 25-30 %, während der Ovarialgewichtstest eine Fehlerbreite von über 100 % aufweist. Außerdem spricht die Uteruswirkung schon bei einem Fünftel bis einem Zehntel der Dosen an, die für die erste Wirkung am Ovarium benötigt werden. Die Bestimmungen der Follikelgröße und der Vaginalreaktionen sind zu ungenau.

Zwischen dem Zeitpunkt der Injektion und der Wirkung am Uterus erweist sich die Einhaltung von maximal 72 Stunden als optimal. Nachher wird für die einzelnen Dosen des Gonadotropinextraktes keine zusätzliche

Uterusvergrößerung mehr erreicht. Eine einmalige Injektion der gesamten Dosis ist nicht so wirkungsvoll, als wenn die gesamte zu verabreichende Dosis in 3 Portionen jeweils in 24-stündigem Abstand gegeben wird. Eine mehr als 3-malige Unterteilung der Dosis bringt keine Verbesserung der Wirkung (A l e x a n d r i d i s, A p o s t o l a k i s und V o i g t, 4; B r o w n, 16).

Der Mäuse-Uterus-Test ist aber hinsichtlich der FSH- oder ICSH-Wirkung unspezifisch. Für die Bestimmung der Gesamtgonadotropine erweist er sich jedoch ohne weiteres als brauchbar (D i c z f a l u s y - H e i n r i c h s, 27).

Die Kaolin-Aceton-Methode nach L o r a i n e und B r o w n in Kombination mit dem Mäuse-Uterus-Gewichtstest nach L e v i n und T y n d a l e für die quantitative Bestimmung der Gesamtgonadotropine wird von vielen Autoren empfohlen (D e m o l, F a n a r d, S o e t e und V e r v i s c h, 26; D i c z f a l u s y und H e i n r i c h s, 27).

Diese Methode wird auch bei den eigenen Untersuchungen angewendet. Die experimentellen Ergebnisse können hier auf eine internationale definierte Gonadotropineinheit bezogen werden. Auf Vorschlag des "Gonadotropin-Clubs" ist diese internationale Gonadotropineinheit in 1 mg des des sogenannten HMG-20 A enthalten und wird als 1 HMG-Einheit definiert. Damit können Resultate aus verschiedenen Laboratorien miteinander verglichen werden. Das Gonadotropin-Präparat HMG-20 A wird von der Firma Organon, Newhouse, Scotland, nach der Methode von L o r a i n e und B r o w n hergestellt.

B. Angewandtes Verfahren.

1. Extraktion der Gesamtgonadotropine.

Die Extraktion umfaßt drei Arbeitsgänge:

- a) Die Adsorption der Hormone an Kaolin bei pH 4,0
- b) Die Elution der Hormone aus dem Kaolin bei pH 11,3
- c) Die Präzipitation der Hormone mit Aceton bei pH 5,0

Die Einstellung des pH erfolgt mit Hilfe von Glaselektroden eines pH-Meters (Firma L.Pusl München), wobei das Gerät jeweils mit geeichten Pufferlösungen von pH 4,0 , pH 11,0 und pH 5,0 für die entsprechenden pH-Bereiche geeicht wird.

V o r s c h r i f t :

Adsorption: Jede 24-Std-Urinportion wird gemessen und mit 1/10 n HCl auf pH 4,0 eingestellt. Pro 100 ccm Urin fügt man 2 g Bolus alba (Kaolin) der Firma Merck, Darmstadt, suspendiert in 5 ccm destilliertem Wasser, zu. Danach wird der pH-Wert kontrolliert, und diese Kaolin-Urin-Suspension in einer Schüttelflasche 45 Minuten lang geschüttelt. Zum Absetzen des Kaolins kommt der Urin dann mindestens eine halbe Stunde in den Eisschrank. Die überstehende Flüssigkeit wird mit einer Saugpumpe zu 3/4 abgesaugt, der Rest mit dem Kaolin in Zentrifugenröhrchen gebracht und 10 Minuten bei 4000 U/min zentrifugiert und die überstehende Flüssigkeit weggeschüttet.

Elution: Das im Zentrifugenröhrchen verbliebene Kaolin rührt man mit soviel aqua dest. auf, wie man anfangs zur Herstellung der Kaolinsuspension benötigt. Die

Elution erfolgt durch Zugabe von 1/10 n NaOH, bis die Lösung auf pH 11,3 eingestellt ist. Diese alkalische Lösung bleibt 20 Minuten lang stehen und wird anschließend 10 Minuten lang bei 4000 U/min zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit wird gesammelt, mit 1/10 n HCl auf pH 5,0 justiert und der Kaolinrückstand verworfen.

Präzipitation: Aceton wird in etwa der fünffachen Menge der gewonnenen Flüssigkeit zugefügt. Zum Absetzen des Präzipitates verbleibt die mit Aceton versetzte Flüssigkeit eine halbe Stunde im Eisschrank. Danach wird 3/4 der überstehenden Flüssigkeit mit der Saugpumpe abgesaugt, der Rest 10 Minuten lang bei 4000 U/min zentrifugiert und das Überstehende abgegossen. Zum Herauslösen etwaiger noch vorhandener Steroidbeimengungen wird das Präzipitat mit absolutem Alkohol, dann mit Äther gewaschen und erneut je 10 Minuten lang zentrifugiert.

Der so erhaltene Extrakt kommt zur Aufbewahrung in einen Exsiccator über Calciumchlorid.

2. Reinigungsverfahren durch Adsorption an Tricalciumphosphat zur Verminderung der Toxizität der Extrakte.

Je 1 g des getrockneten Extraktpulvers wird in 20 ccm aqua dest. gelöst und auf einen pH-Wert von 8,3 eingestellt. Diese Suspension wird 20 Minuten lang gerührt und dann 10 Minuten lang bei 4000 U/min zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit bewahrt man auf. Dem zurückgebliebenen Satz wird 5 ccm aqua dest. zugefügt und erneut 20 Minuten lang gerührt und dann wieder zen-

trifugiert. Die überstehende Flüssigkeit kombiniert man mit der ersten und gibt 4 ccm Tricalciumphosphat-Suspension pro 25 ccm wässriger Lösung zu. Diese Suspension wird wieder auf pH 8,3 justiert, darauf 15 Minuten lang umgerührt und wieder 10 Minuten lang bei 4000 U/min zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit stellt man mit 1/10 n HCl auf pH 5,0 ein. Dann erfolgt wieder die Präzipitation mit 5 Volumen Aceton. Das Präzipitat bleibt mindestens eine halbe Stunde im Eisschrank stehen und wird dann zentrifugiert. Der Rückstand wird wieder mit absolutem Alkohol und Äther gewaschen und zentrifugiert. Den so gereinigten Extrakt bewahrt man zur Trocknung im Exsiccator auf.

3. Biologische Aktivitätsbestimmung der Gonadotropine im Tierversuch.

Zur Bestimmung der Aktivität der Gonadotropine wurde der von Levin und Tyn d a l e (54) angegebene Mäuse-Uterus-Gewichtstest verwendet. Es ergibt sich folgende Testvorschrift:

Ein Inzuchtstamm weiblicher, infantiler weißer Mäuse mit einem Gewicht von 8 - 10 g ist für den Test am günstigsten. Die Tiere dieser Gewichtsklasse sind etwa 3 Wochen alt. Man nimmt pro Dosis eine Gruppe von 4 - 5 Tieren.

Um eine einseitige Auswahl der Tiere zu verhindern, werden die Tiere gemäß der Anzahl der zu testenden Dosen nach der sog. zufälligen Zuteilung in entsprechend viele Käfige verteilt. Die einzelnen Käfige müssen gleichzeitig gefüllt werden, d.h. zunächst wird in jeden Käfig ein Tier gebracht, dann in jeden Käfig das zweite Tier

usw., damit nicht am Anfang die langsameren Tiere, also die, die leicht gefangen werden können, alle zusammenkommen und am Schluß die lebhafteren Tiere. Man vermeidet damit, daß unter den Tieren eine gewisse Auswahl getroffen wird und daß bestimmte Tiere bestimmten Extrakt Dosen angehören. Damit können statistische Fehler umgangen werden.

Der Extrakt wird in physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst und den Tieren alle 24 Stunden an drei aufeinanderfolgenden Tagen subcutan injiziert. Am ersten und zweiten Tag bekommt jedes Tier 0,3 ccm der Lösung, am dritten Tag 0,4 ccm. 24 Stunden nach der dritten Injektion, d.s. 72 Stunden nach der ersten Injektion werden die Tiere mit Leuchtgas getötet. Nach Feststellung des Körpergewichtes von jedem Tier wird der Uterus herauspräpariert. Die Parametrien sind leicht mit der Pinzette abzustreifen, indem man die Uteringefäße oben an den Enden der Cornua faßt und nach unten zu vorsichtig abstreift. Die Vagina ist am Übergang zur Cervix uteri abzutrennen. Die Ovarien sind an den sehr kurzen Tuben von den Uteruscornua abzulösen.

Der gesäuberte Uterus wird auf ein mit physiologischer Kochsalzlösung getränktes Filterpapier gelegt und in frischem Zustand auf einer vollautomatischen elektrischen Waage (Firma Spoerhase, vorm. Staudinger, Gießen) gewogen.

4. Statistische Sicherung der Gonadotropinbestimmung mit der V i e r - P u n k t e - M e t h o d e .

Die rechnerische Grundlage zur Angabe der Aktivität eines gonadotropen Substrates beim Mäuse-Uterus-Test

bietet die sog. Vier-Punkte-Methode (B o r t h, D i c z - f a l u s y und H e i n r i c h s, 10; L i n d e r, 56). Da zur Bestimmung der biologischen Aktivität eines gonadotropen Präparates mindestens zwei verschiedene Dosierungen nötig sind, werden zum Vergleich mit dem sog. Standardextrakt also immer insgesamt vier Dosierungen im Tierversuch verwendet.

Das Vier-Punkte-System ergibt graphisch dargestellt 2 Gerade, die nur bei vergleichbaren Aktivitäten und biologisch ähnlicher Qualität des Standardextraktes und des zu untersuchenden Extraktes nach mathematischer Theorie annähernd parallel verlaufen. Die rechnerischen Maßnahmen sind nur möglich, wenn sich das unbekannte Präparat vom Standardpräparat allein durch seinen Gehalt an derselben biologisch aktiven Substanz und allenfalls in der Zusammensetzung unwirksamer Begleitstoffe unterscheidet. Deshalb müssen das unbekannte Gonadotropinpräparat und der Standard mit den gleichen Vorschriften aus dem Harn gewonnen werden.

Durch verschiedene Dosierungen des Standards und des unbekannten Präparates können zur Orientierung Kurven aufgestellt werden, die die Abhängigkeit der Dosis von der Wirkung wiedergeben. Die Differenz zwischen den Logarithmen der Dosen muß in allen Fällen gleich groß gehalten werden. Die Transformation der Dosen in Logarithmen ist bei der Vier-Punkte-Methode aus mathematischen Erwägungen notwendig. Werden die verschiedenen Dosen in logarithmischem Maßstab auf der Abszisse und die Gewichtsgröße des Uterus auf der Ordinate aufgetragen, so ergibt sich eine S-förmige Kurve (B o u m a n, 13), die im mittleren Teil geradlinig verläuft. Bei extrem kleinen Dosen, die noch keine deutliche Wir-

kung hervorrufen, verläuft sie nahezu waagerecht; auch bei extrem hohen Dosen nimmt das Uterusgewicht nicht mehr zu, es sinkt sogar wieder ab, da die Wirkung auf den Uterus nicht über einen Maximalwert gesteigert werden kann. Dazwischen liegt der zur Auswertung allein geeignete Bereich des mehr oder weniger steilen kurvenförmigen Anstiegs der Wirkung in Abhängigkeit von der steigenden Dosis (B o r t h, D i c z f a l u s y und H e i n r i c h s, 10). In diesem Bereich der Kurve bekommt man bei halblogarithmischer Auftragung einen geradlinigen Verlauf. Die orientierenden Voruntersuchungen haben die geradlinige Verlaufstrecke der Kurve, die sog. Wirkungsgerade zu ermitteln.

Sowohl der Standardextrakt als auch der zu untersuchende Extrakt geben je eine Wirkungsgerade, die parallel verlaufen, wenn sie biologisch gleichartig sind (Abbildung 1 und 2). Für die endgültige Bestimmung der Aktivität sind dann Dosierungen in dem geradlinigen Kurvenbereich zu wählen.

Ungeachtet der Höhe der absoluten Dosismenge ergibt der horizontale Abstand der beiden Wirkungsgeraden (=Strecke M, siehe Abbildung 2) das Resultat (=Wirkungsverhältnis des unbekannten zum bekannten Gonadotropinpräparat). Der horizontale Abstand M der Geraden ist der Logarithmus des Aktivitätsquotienten R.

Also:

$$M = \log R \quad \text{und}$$

$$R = \frac{\text{ermittelte Aktivität}}{\text{vermutete Aktivität}}$$

Nach Formeln und Tabellen von F i n n e y (34) kann man im Anschluß an eine biologische Untersuchung prüfen,

ob die Voraussetzungen erfüllt sind, auf denen das Rechenverfahren beruht. Die Voraussetzungen werden mit Hilfe von Gültigkeitskriterien geprüft und betreffen folgende Punkte:

1. Regression: Die Wirkung muß mit steigender Dosis zu- oder abnehmen.
2. Linearität: Die Wirkung muß mit steigender Dosis linear ansteigen.
3. Parallelität: Die Wirkungsgeraden des unbekannten Präparates und des Standardpräparates müssen parallel sein.
4. Gleiche Wirkung: Unbekanntes Präparat und Standardpräparat sollen etwa die gleiche Wirkung hervorrufen.

Nach den Angaben F i n n e y s bestimmt das sog. g - Kriterium die Regression. Wenn g kleiner als 1,0 ist, gilt die Regression gesichert. Mit der graphischen Darstellung der Wirkungsgeraden kann die Linearität gezeigt werden.

Die errechneten t_1 - und t_2 -Werte für Parallelität (t_1) und gleiche Wirkung (t_2) werden mit einem von F i n n e y mathematisch errechneten und in Tabellenform niedergelegten t-Wert verglichen. Bei der hier gewählten Versuchsanordnung mit 4 Versuchstieren pro Dosis-Gruppe beträgt der t-Wert 2,18. Bleiben die errechneten t_1 - bzw. t_2 -Werte unter dem Tabellenwert $t = 2,18$, so sind die Ergebnisse als statistisch gesichert anzusehen.

G a d d u m (35, 36) hat diese mathematischen Theorien noch durch die Berechnung des sog. Präzisionsmaßes ergänzt. Dieses wird allgemein mit den Buchstaben Λ oder dessen reziproken Wert $L = 1/$ (G a d d u m, 36) ange-

geben und soll von der Versuchsanordnung und der jeweiligen Maßeinheit unabhängig sein. Damit ist es möglich, die in verschiedenen Laboratorien nach verschiedenen Methoden gefundenen Ergebnisse auf Präzision zu vergleichen (27, 36).

Präzise Bestimmungen liegen bei λ -Werten, die kleiner als 0,1 sind, bzw. L-Werten von 10 und mehr.

λ -Werte bis 0,4 bzw. L-Werte bis 2,5 können noch verwertet werden. Außerhalb dieser Grenzwerte ist jede Bestimmung wegen fehlender Genauigkeit nicht zu gebrauchen.

Die sog. Vertrauensgrenzen geben die unteren und oberen Grenzen an, zwischen denen die gefundenen Ergebnisse schwanken können. Man wird damit der Erfahrungstatsache gerecht, daß die ermittelte Aktivität nicht mehr sein kann als eine mehr oder weniger gute Schätzung der wahren Aktivität. Man ist deshalb übereingekommen, anzuerkennen, daß bei 20 biologischen Bestimmungen ein Irrtum unterläuft, d.h. es besteht eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%. Je enger die Grenzen beieinander liegen, desto präziser ist die Bestimmung. Zwei Resultate, deren Vertrauensbereiche sich überschneiden, dürfen nicht als gesichert verschieden angesehen werden.

IV. E i g e n e U n t e r s u c h u n g s - e r g e b n i s s e .

A. Herstellung der zu testenden Substanzen und des Laboratoriums-Standards.

Bei 20 Frauen im Klimakterium wurde der 24-Std-Urin 2 - 7 Tage lang gesammelt und einzeln verarbeitet. Die einzelnen 24-Std-Extrakte von jeder Frau wurden dann der Tricalciumphosphat-Methode unterworfen. In den meisten Fällen war eine Vermischung von 2 - 3 Tagesextrakten notwendig, um die für den Tierversuch nötigen, relativ großen Extraktmengen zur Verfügung zu haben.

Die Herstellung des Laboratoriumsstandards erfolgte aus dem Urin einer Anzahl von Frauen nach der Menopause. Auch hier wurden die 24-Std-Urinmengen einzeln verarbeitet, dann mit der Tricalciumphosphat-Methode gereinigt und homogen vermischt.

Da bei den eigenen Untersuchungen der gleiche Gonadotropin-Laboratoriumsstandard wie bei den im Hormonlabor der I. Universitäts-Frauenklinik durchgeführten Untersuchungen verwendet wurde, konnte die Umrechnung auf den internationalen HMG-Standard von M a c k e r t (62) übernommen werden.

B. Die statistische Berechnung zur Bestimmung der biologischen Aktivität.

Da in der gewählten Gewichtsgruppe von 8-10,5 g schweren, infantilen Mäusen das Organgewicht zum Teil stark differierte, wurde auf Vorschlag von B u c h h o l z (22)

bei der Auswertung der Ergebnisse nicht das absolute Organgewicht verwendet, sondern das relative Gewicht, bezogen auf 100 g Tiergewicht. Das Ergebnis des Aktivitätsvergleiches beider Extrakte blieb dabei gleich.

Im folgenden wird ein Beispiel der von B o r t h, D i c z f a l u s y und H e i n r i c h s (10) vereinfachten mathematisch statistischen Methoden nach G a d d u m (35, 36) gebracht. Es zeigt, wie die Ausrechnung der eigenen Versuchsergebnisse bei der Gonadotropinbestimmung im Harn erfolgte. Der Laboratoriumsstandard wurde mit einem zu testenden Präparat verglichen.

Voraussetzung für die Anwendbarkeit der Methode war die Einhaltung der sog. Symmetrie der Versuchsanordnung, dies bedeutet:

1. gleiche Anzahl der Testobjekte in allen Dosisgruppen,
2. jeweils dieselbe Differenz zwischen benachbarten Dosen.

Beispiel einer biologischen Bestimmung mit gemessener

Wirkung (10):

Dosis	Laborstandard		Unbekanntes Präparat	
	2 mg	4 mg	4 mg	8 mg
Anzahl der Tiere	4	4	4	4
	204	472	127	551
Wirkungen	180	610	179	616
(rel.Uterusgewicht)	230	536	263	609
	305	628	155	269
Summe	919	2246	724	2045
Durchschnitt	229,75	561,5	181	511,25
	= S_1	= S_2	= U_1	= U_2
Spannweite	125	156	136	347

$$\begin{aligned} 1. \text{ Vergleiche: } U_1 + U_2 &= 692,25 & S_1 + S_2 &= 791,25 \\ U_2 - U_1 &= 330,25 & S_2 - S_1 &= 331,75 \end{aligned}$$

$$\text{Regression: } 1/2 (U_2 - U_1 + S_2 - S_1) = 331 = E$$

$$\text{Aktivitätsunterschied: } 1/2 (U_1 + U_2 - S_1 - S_2) = -49,5 = F$$

$$\text{Parallelität: } U_2 - U_1 - (S_2 - S_1) = -1,5 = G$$

2. Resultat.

$$\text{Quotient benachbarter Dosen: } 8\text{mg}/4\text{mg} = 4\text{mg}/2\text{mg} = 2,0 = J$$

$$\text{Abstand der Dosislogarithmen: } \log J = \log 2,0 = 0,301 = I$$

$$\text{Regressionskoeffizient: } E/I = 1099,66 = b$$

$$\text{Abstand der Wirkungsgeraden: } F/b = -0,045 = 0,955 - 1 = M$$

$$\text{Aktivitätsquotient: } \text{antilog } M = 0,901 = R$$

Vermutete Aktivität:

$$\begin{aligned} \text{In 4mg Unbekanntem Präparat } 2\text{mg Standard} &= 2,146 \text{ HMG-E} \\ (1\text{mg Standard}) &= 1,073 \text{ HMG-E} \end{aligned}$$

Ermittelte Aktivität:

$$\begin{aligned} 4\text{mg Unbekanntes Präparat enthalten } 0,901 \times 2,146 \text{ HMG-E} &= 1,933 \text{ HMG-E} \\ 1\text{mg Unbekanntes Präparat} &= 0,483 \text{ HMG-E} \end{aligned}$$

3. Streuungen:

In allen Gruppen betrug die Anzahl der Tiere $n = 4$.

Nach F i n n e y (34) beträgt der Faktor zur Schätzung der Standardabweichung: $f_n = 0,486$

$$\text{Anzahl der Gruppen: } k + k = 2 + 2 = 4$$

$$\text{Durchschnittliche Spannweite: } 191\text{mg} / 100\text{g Tier}$$

$$\text{Standardabweichung: } 191 \times 0,486 = 92,53 = s$$

$$\text{Reststreuung: } 8562 = s^2$$

$$\text{Freiheitsgrad: } S(n-1) = 4 \times 3 = 12$$

$$\text{Streuung der Gruppendurchschnitte: } s^2/n = 2140,5 = 46,26^2 = V$$

Streuung der Vergleiche: $V = V(E) = V(F) = A$
 $4V = 8562 = 92,53^2 = V(G)$
 Streuung des Regressions- $V(E)/I^2 = 23783,3 = V(b)$
 koeffizienten:

4. Gültigkeitskriterien:

Tafelwert $t = 2,18$ für Freiheitsgrad 12 (F i n n e y, 34)

- a) Regression: $t^2 V(b)/b^2 = 0,09 = g$
 b) Parallelität: $t = G/\sqrt{V(G)} = -0,016$
 c) Gleiche Wirkung: $t = F/\sqrt{A} = -1,07$

5. Präzisionsmaße und Vertrauensgrenzen:

- a) Präzisionsmaße: $= s/b = 0,084 = \lambda$
 $b/s = 11,8 = L$

b) Vertrauensgrenzen:

$$M_o, M_u = \frac{M}{1-g} \pm \frac{t}{b(1-g)} \times \sqrt{A(1-g) + M^2 \times V(b)}$$

$$M_u = -0,138 = 0,862 - 1$$

$$M_o = -0,049 + 0,089 = 0,040$$

$$R_u = \text{antilog } M_u = 0,727 \quad 0,727 \times 0,483 = 0,351 \text{ HMG-E/mg}$$

$$R_o = \text{antilog } M_o = 1,097 \quad 1,097 \times 0,483 = 0,529 \text{ HMG-E/mg}$$

$$100 \times 0,727/0,901 = 100 \times 0,806 = \underline{80,6\%}$$

$$100 \times 1,097/0,901 = 100 \times 1,217 = \underline{121,7\%}$$

Durch die Berechnung des unteren und oberen Grenzwertes des Aktivitätsquotienten (R_u und R_o) darf man bei einem Irrtumsrisiko von 5% annehmen, daß die wahre Aktivität des unbekannten Präparates zwischen dem 0,727fachen und dem 1,097fachen der vermuteten Aktivität liegt.

Die Gültigkeitskriterien und die Präzisionsmaße zeigen, daß eine zuverlässige Bestimmung vorliegt.

C. Die Gonadotropinausscheidung im Harn bei Frauen während des Klimakteriums vor der Menopause.

Die Gonadotropinuntersuchungen wurden bei 20 Frauen durchgeführt, von denen sich 18 zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr befanden, 2 Frauen waren bereits 54 Jahre alt.

Vor allem in der Praemenopause sollte geprüft werden, inwieweit Beziehungen bestehen zwischen dem Verhalten des Zyklus, dem histologischen Endometriumbefund, dem Alter dieser Frauen und der Höhe der Gonadotropinausscheidung.

Zum größten Teil bestanden bereits ovarielle Ausfallserscheinungen. Nur bei wenigen Frauen lagen noch ein vollkommen regelmäßiger Zyklus und keine Ausfallserscheinungen vor. Diese Fälle wurden untersucht, einerseits um zu sehen, wie hoch die Gonadotropinausscheidung ganz am Anfang des Klimakteriums ist, und andererseits um einen möglichst breiten Querschnitt über alle Lebensjahre des 5. Dezenniums zu erfassen.

1. Dosierung der Extrakte.

Beim Lösen der Extrakte in physiologischer Kochsalzlösung fielen unspezifische Stoffe aus, die bei den einzelnen Extrakten sehr verschieden waren. Bei niederen Extraktmengen bis zu 16 mg pro Tier war die Flüssigkeit immer mehr oder weniger klar; bei hohen Dosen von 32 mg, 64 mg oder 128 mg pro Tier lag immer eine beträchtliche Menge ungelöster Stoffe vor. Diese unspezifischen Stoffe schienen für die Toxizität der Extrakte verantwortlich zu sein. Bei einer Dosierung

von 96 mg oder 128 mg kam es zu einem vermehrten Verlust von Tieren oder die Tiere machten einen kranken Eindruck, während dies bei den niederen Dosierungen kaum der Fall war.

Den Tieren wurden die beiden Dosen des Laboratoriumsstandards und des zu untersuchenden Präparates immer in einem ganz bestimmten Zahlenverhältnis, nämlich 1 : 2, 1 : 4, 1 : 8 usw. zueinander gegeben. So konnte der bekannte Laborstandard mit dem unbekannten Präparat verglichen und eine Umrechnung auf Einheiten pro 24 Stunden durchgeführt werden. Die Einzeldosen des gleichen Extraktes wurden immer im Verhältnis 1 : 2 gewählt; sie lagen beim Standard (ein Versuch ausgenommen) zwischen 2 mg und 4 mg und beim zu untersuchenden Präparat im allgemeinen zwischen 4 mg und 32 mg.

2. Vorversuche zur Schätzung der Aktivität der einzelnen Extrakte.

Da die Aktivität der einzelnen Extrakte sehr unterschiedlich war, mußte für jeden Extrakt ein Vorversuch durchgeführt werden, um zu erkennen, mit welchen Dosierungen der steilste Anstieg in der Aktivitätskurve zu erwarten ist. So wurden als Vorversuche Dosierungsskalen mit 4 mg, 8 mg, 16 mg, 32 mg und 64 mg aufgestellt und pro Dosis 2 Mäuse verwendet. Es resultierte eine in Abbildung 1 dargestellte Aktivitätskurve, wobei die Dosierungen logarithmisch, die Organgewichte linear aufgetragen wurden.

Die Kurven hatten einen bestimmten Gipfel und fielen dann bei höheren Dosierungen allmählich wieder ab. Aus der aufgezeichneten Aktivitätskurve war zu ersehen, zwischen welchen Dosierungen der größte Anstieg lag. Diese beiden Dosen wurden dann je 4 Tieren nochmals gespritzt; parallel dazu erfolgte dasselbe mit dem Laborstandard. Ein Vergleich zwischen Standard-extrakt und unbekanntem Präparat war nur bei denselben Versuchsbedingungen möglich: d.h. die Tiere mußten alle vom gleichen Tierstamm sein. Aus Abbildung 2 kann man den beinahe parallelen Anstieg der beiden Wirkungsgeraden ersehen. Daraus ist zu schließen, daß die Wirkungsaktivität der beiden Extrakte, wenn auch in verschiedenen Dosierungsbereichen, ziemlich gleich ist.

3. Die Gonadotropinausscheidung während des Klimakteriums in HMG-Einheiten.

Die 20 Fälle ließen sich aufgrund der Gonadotropinausscheidung in 3 Gruppen einteilen:

- I. Frauen mit einer Gonadotropinausscheidung unter dem Mittelwert der Geschlechtsreife (8 HMG-E/24Std. M a c k e r t, 62), Zyklus normal oder wenig gestört. Durchschnittsalter: 43 Jahre.
- II. Frauen mit mäßig erhöhter Gonadotropinausscheidung, Zyklus normal oder wenig gestört. Durchschnittsalter: 45 Jahre.
- III. Frauen mit einer um das Vielfache erhöhten Gonadotropinausscheidung, Zyklus mehr oder weniger gestört. Durchschnittsalter: 50 Jahre.

Eine kurze Anamnese von jeder Frau mit den wichtigsten Angaben über das Alter, den Zyklusverlauf, den histologischen Endometriumbefund und die Mittelwerte der Gonadotropinausscheidung innerhalb dieser Gruppen gibt die folgende Zusammenstellung wieder:

Gruppe I : Gonadotropinausscheidung niedriger als in der Geschlechtsreife.

Fall 1 : Frau Kr.(A.N.5940/61) 40 Jahre, Periode regelmäßig, seit 3 Monaten Hypermenorrhoeen, seit 3 Wochen Dauerblutung.
Histologischer Befund: (3096/61) Korpusschleimhaut relativ schmal; mangelhafte Sekretion.
Gonadotropinausscheidung: weniger als 1 HMG-E/24Std.

Fall 2 : Frau Hai.(A.N.5432/61) 41 Jahre, im wesentlichen regelmäßige Periode, in der letzten Zeit sehr starke und langdauernde Regelblutungen.
Histol.Bef.: (2764/61) Endometrium in Proliferation am 11. Zyklustag.
Gonadotropinausscheidung: 3 HMG-E/24Std.

Fall 3 : Frau La.(A.N.4792/61) 49 Jahre, seit 1 Jahr unregelmäßiger Zyklus, in den letzten Monaten wieder normale Regel, jedoch verstärkte Blutungen
Histol.Bef.: (2287/61) Glandulär-cystische-Hyperplasie des Endometrium.
Gonadotropinausscheidung: 4 HMG-E/24Std.
(Diese Frau wurde während der Untersuchungen mit Äthynlornortestosteron behandelt).

Fall 4 : Frau Kow.(A.N.1675/62) 44 Jahre, weitgehend normale Periode.

Gonadotropinausscheidung: 5 HMG-E/24Std.

Fall 5 : Frau Pl.(A.N.41/62) 46 Jahre, vor 4 Monaten erstmals gestörter Zyklus, seit 2 Monaten Dauerblutung.

Histol.Bef.: (79/62) Glandulär-cystische Hyperplasie der Korpusschleimhaut.

Gonadotropinausscheidung: 5 HMG-E/24Std.

Fall 6 : Frau Ra.(A.N.1717/62) 44 Jahre, Periode im wesentlichen regelmäßig, Hitzewallungen.

Gonadotropinausscheidung: 7 HMG-E/24Std.

Gruppe II : Gonadotropinausscheidung leicht erhöht gegenüber der Geschlechtsreife.

Fall 7 : Frau Cz.(A.N.401/62) 46 Jahre, bis vor 2 Monaten regelmäßige Periode.

Histol.Bef.: (57/62) Proliferierendes Endometrium am 5. Zyklustag.

Gonadotropinausscheidung: 10 HMG-E/24Std.

Fall 8 : Frau Fe.(A.N.1893/62) 44 Jahre, Periode im allgemeinen regelmäßig.

Histol.Bef.: (1882/62) Unregelmäßig aufgebaute, teils mangelhaft proliferierende, teils auch funktionslose Korpusschleimhaut am 10. Zyklustag. Zahlreiche Drüsenschläuche invaginiert.

Gonadotropinausscheidung: 13 HMG-E/24Std.

- Fall 9 : Frau An.(A.N.7799/62) 49 Jahre, bis vor 6 Monaten ganz regelmäßige Blutung, dann Amenorrhoe, jetzt Periode wieder regelmäßig, aber zu stark und zu lang.
Histol.Bef.: (330/62) Korpusschleimhaut im Stadium der Sekretion am 32. Zyklustag.
Gonadotropinausscheidung: 13 HMG-E/24Std.
- Fall 10 : Frau Schal.(A.N.3470/62) 45 Jahre, in den letzten 3 Zyklen praemenstruelle Vorblutungen.
Histol.Bef.: (1819/62) Funktionsgestörte, mangelhaft sekretorisch umgewandelte Korpusschleimhaut mit invaginierten Drüsenschläuchen am 26. Zyklustag.
Gonadotropinausscheidung: 16 HMG-E/24Std.
- Fall 11 : Frau Lei.(A.N.6585/61) 43 Jahre, Periode regelmäßig.
Histol.Bef.: (70/62) Endometrium in Sekretionsphase am 22. Zyklustag.
Gonadotropinausscheidung: 17 HMG-E/24Std.
- Fall 12 : Frau Scha.(A.N.270/60) 44 Jahre, Periode regelmäßig, seit 3 Jahren verstärkte Blutungen.
Histol.Bef.: (1818/62) Sezernierende, hyperplastische Schleimhaut am 22. Zyklustag.
Gonadotropinausscheidung: 17 HMG-E/24Std.
- Fall 13 : Frau Kra.(A.N.3520/62) 44 Jahre, Periode im allgemeinen normal, 2 Tage nach der Periode 2-3 Tage lang Nachblutungen.
Histol.Bef.: (426/62) Eine proliferierende Schleimhaut mit einzelnen Invaginationen der Drüseneithelien am 10. Zyklustag.
Gonadotropinausscheidung: 19 HMG-E/24Std.

Gruppe III. Gonadotropinausscheidung um ein Vielfaches erhöht gegenüber der Geschlechtsreife.

Fall 14 : Frau Ru.(A.N.5721/61) 50 Jahre, seit 1 Jahr unregelmäßige Periode; zunächst alle 2-3 Monate, seit 4 Monaten alle 10-14 Tage, sehr stark, bis 8 Tage anhaltend.

Histol.Bef.: (2981/61) Hyperplastische Korpus-schleimhaut mit cystisch erweiterten Korpusdrüsen.

Gonadotropinausscheidung: 47 HMG-E/24Std.

Fall 15 : Frau Sed.(A.N.100/62) 47 Jahre, seit 3 Monaten stärkere Regelblutungen; Hitzewallungen.

Gonadotropinausscheidung: 59 HMG-E/24Std.

Fall 16 : Frau Haim.(A.N.2844/60) 49 Jahre, seit 2 Jahren unregelmäßige, starke Periode; früher normale Regel.

Histol.Bef.: (1935/62) Abgeblutete Schleimhautreste bei 3-wöchiger Dauerblutung.

Gonadotropinausscheidung: 61 HMG-E/24Std.

Fall 17 : Frau Ka.(A.N.6302/61) 46 Jahre, Periode im allgemeinen normal.

Gonadotropinausscheidung: 63 HMG-E/24Std.

Fall 18 : Frau Hag.(A.N.3608/62) 54 Jahre, seit 1/2 Jahr verstärkte und verlängerte Monatsblutungen; Periode vorher immer normal.

Histol.Bef.: (1844/62) Mangelhaft proliferierende Korpus-schleimhaut am 20. Zyklustag.

Gonadotropinausscheidung: 104 HMG-E/24Std.

Fall 19 : Frau Sto.(A.N.633/62) 48 Jahre, seit 3 Jahren unregelmäßige Blutungen, manchmal nur 8 Tage Pause, dann wieder einige Monate keine Blutung.

Gonadotropinausscheidung: 141 HMG-E/24Std.

Fall 20 : Frau Ho.(A.N.3447/62) 54 Jahre, seit 3 Jahren keine Blutung mehr, vor 4 Monaten erneut Blutungen in unregelmäßigen Abständen.

Histol.Bef.: (1802/62) Abgeblutete Schleimhautreste bei mehrtägiger Blutung.

Gonadotropinausscheidung: 171 HMG-E/24Std.

Die Abbildungen 3 - 5 und die folgenden Tabellen geben die Gonadotropinausscheidungen in den einzelnen Gruppen zusammengefaßt wieder.

Gruppe I		Mittelwerte	
Fall 1	40 Jahre	1	HMG-E/24Std
Fall 2	41 "	3	"
(Fall 3	49 "	4	" (Gestagen- behandlung
Fall 4	44 "	5	"
Fall 5	46 "	5	"
Fall 6	44 "	7	"
Durchschnitt:	43 Jahre	4	HMG-E/24Std

Gruppe II		Mittelwerte	
Fall 7	46 Jahre	10	HMG-E/24Std
Fall 8	44 "	13	"
Fall 9	49 "	13	"
Fall 10	45 "	16	"
Fall 11	43 "	17	"
Fall 12	44 "	17	"
Fall 13	44 "	19	"
Durchschnitt:		45 Jahre	15 HMG-E/24Std

Gruppe III		Mittelwerte	
Fall 14	50 Jahre	47	HMG-E/24Std
Fall 15	47 "	59	"
Fall 16	49 "	61	"
Fall 17	46 "	63	"
Fall 18	54 "	104	"
Fall 19	48 "	141	"
Fall 20	54 "	171	"
Durchschnitt:		50 Jahre	92 HMG-E/24Std

Beim Vergleich dieser 3 Gruppen zeigt sich nicht immer eine Beziehung zwischen dem Alter der Frau, dem Zyklusverlauf und dem histologischen Befund des Abrasiomaterials einerseits und der Höhe der Gonadotropinausscheidung andererseits.

In der Gruppe I beträgt die Gonadotropinausscheidung zwischen 1 und 7 HMG-E/24Std, durchschnittlich 4 HMG-E/24Std.

Die 5 Frauen sind 40 - 46 Jahre alt. Das Durchschnittsalter liegt bei 43 Jahren. 4 Frauen haben einen im wesentlichen regelmäßigen Zyklus; bei 1 Frau besteht eine kurzfristige Zyklusstörung. In Fall 3 ist die Periode schon seit 1 Jahr unregelmäßig, in den letzten Monaten jedoch wieder normal; diese Frau ist während der Untersuchungen mit Äthinylnortestosteron behandelt worden, sie wurde deshalb bei der Zusammenstellung immer gesondert berücksichtigt.

Bei 3 Frauen liegt ein histologischer Befund des Abrasio-materials vor. Das Endometrium zeigt 1 mal ein zyklusgerechtes Bild, 1 mal geringe Veränderungen in Form einer mangelhaften Sekretion und 1 mal eine glandulär-cystische Hyperplasie. Bei der hormonbehandelten Frau handelt es sich ebenfalls um eine glandulär-cystische Hyperplasie.

Die Gruppe II weist eine Gonadotropinausscheidung zwischen 10 und 19 HMG-E/24Std, durchschnittlich 15 HMG-E/24Std auf. Diese 7 Frauen sind zwischen 43 und 49 Jahren alt, mit einem Durchschnittsalter von 45 Jahren. Der Zyklus ist bei 2 Frauen noch weitgehend normal, in 3 Fällen ist die Stärke und Dauer der Periode leicht gestört und 2 mal besteht eine Unregelmäßigkeit im Regeltempo.- Das Endometrium zeigt in 1 Fall eine Proliferationsphase und 2 mal eine Sekretionsphase. In 4 Fällen liegt eine leicht funktionsgestörte Korpussschleimhaut in Form einer mangelhaften Proliferation, bzw. einer mangelhaften Sekretion, bzw. einer Hyperplasie vor.

In der Gruppe III macht die Gonadotropinausscheidung 47 - 171 HMG-E/24Std, durchschnittlich 92 HMG-E/24Std aus. Das Alter dieser 7 Frauen liegt zwischen 46 und 54, im Durchschnitt bei 50 Jahren. Mit Ausnahme von 1 Frau, deren Periode im wesentlichen noch normal ist,

besteht 2 mal eine verstärkte Periodenblutung, und 3 mal zeigt der Zyklus über längere Zeit Störungen, bzw. hat vorübergehend schon ausgesetzt. Bei 1 Frau sind nach 3-jähriger Menopause wieder Blutungen aufgetreten.- Bei 4 Frauen liegt ein histologischer Befund des Ab-rasiomaterials vor. Das Endometrium ist in 1 Fall im Sinne der cystischen Hyperplasie verändert und 1 mal zeigt es eine mangelhafte Proliferation; hier handelt es sich um einen monophasischen Zyklus. In 2 Fällen sind abgeblutete Schleimhautreste nachzuweisen.

4. Statistische Sicherung der Ergebnisse.

In der Tabelle 1 werden die nach den angegebenen Formeln (10) errechneten Gültigkeitskriterien, Präzisionsmaße und Vertrauensgrenzen angegeben.

Bei allen Versuchen konnten, wie die Tabelle zeigt, die Regression ($g < 1,0$) und die Parallelität ($t_1 < t$) gesichert werden. Die durchschnittlichen Werte für die Regression betrugen $g = 0,228$, für die Parallelität $t_1 = 0,358$. Einige t_2 -Werte (gleiche Wirkung) überschritten die statistische Forderung ($t_2 < t$), was aber vernachlässigt werden kann. Die Präzisionsmaße, die in λ - und L-Werten angegeben werden, haben ebenfalls ein befriedigendes Ergebnis gebracht, sie lagen im Durchschnitt bei $\lambda = 0,117$ bzw. $L = 9,02$. Die zuverlässigen Grenzwerte (λ bis 0,4 bzw. L bis 2,5) wurden in keinem Fall überschritten.

V. D i s k u s s i o n d e r E r g e b n i s s e .

Da die im Urin ausgeschiedenen gonadotropen Stoffe nachweisbar die gleichen biologischen Wirkungen wie echte Hypophysenextrakte zeigen, wird allgemein die Identität der Harnextrakte mit den hypophysären Gonadotropinen unterstellt (68).

Diese Annahme deckt sich auch mit den Beobachtungen bei pathologischer Hypophysentätigkeit. So findet man bei Hypopituitarismus niedrige Gonadotropinwerte im Harn, während bei Hyperpituitarismus infolge einer ovariellen Hypoplasie sehr hohe Gonadotropinmengen im Harn vorkommen, was man auch als hypergonadotropen Hypogonadismus bezeichnet (27, 51, 61).

Mit dem hier angewandten Extraktionsverfahren nach L o r a i n e und B r o w n (57) werden außer den spezifischen Substanzen auch Begleitstoffe erfaßt, die aber keinerlei hormonale Wirkung haben. Möglicherweise handelt es sich um Denaturierungsprodukte der Gonadotropine oder um Stoffwechselprodukte, die durch eine teilweise Unspezifität der Methode erfaßt werden.

Durch das Reinigungsverfahren der Rohextrakte mit Tricalciumphosphat, womit keinerlei aktive Gonadotropine entfernt werden, sind die toxischen Beiprodukte zum großen Teil eliminierbar. Völlig können diese toxischen Begleitstoffe jedoch nicht entfernt werden, da es sich bei den eigenen Versuchen zeigte, daß die Verabreichung

von hohen Dosen, z.B. 64 mg Extrakt und mehr pro Tier, einen größeren Ausfall von Mäusen verursachte. Bei niederen Dosen ist praktisch gar kein Verlust an Tieren zu beobachten.

Der Mäuse-Uterus-Test nach L e v i n und T y n d a l e (54) gilt als Nachweis für den Gesamtgonadotropinkomplex. Die gonadotropen Hormone regen die Oestrogenproduktion an, und die gebildeten Oestrogene bewirken die Uterusgewichtszunahme. Die Kaolin-Aceton-Methode eliminiert die im Harn vorhandenen Oestrogene völlig (B o u t e, F a n a r d, D e m o l, 14). Da der Uterusgewichtstest auch auf das Choriongonadotropin anspricht, muß bei den Untersuchungen das Vorhandensein einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Es ist noch weitgehend ungeklärt, welche Gonadotropine die untersuchten Extrakte enthalten. Bisher gibt es für einzelne Harngonadotropine noch keine spezifischen Extraktionsmethoden.

Nach D i c z f a l u s y und H e i n r i c h s (27) ist die Mäuse-Uterus-Methode weder eine für FSH noch für ICSH spezifische Methode. Andere Autoren (B u c h h o l z, 21, 22; W ü t e r l e und S c h m i d t, 84) sind der Meinung, daß der nach L e v i n und T y n d a l e bestimmte Gonadotropinkomplex weitgehend abhängig ist von der ICSH-Aktivität des Extraktes.

Biologische Bestimmungen, ausgedrückt in "Ratten- oder Mäuseeinheiten", können infolge der Unterschiede zwischen den Tieren und zwischen den zur Bestimmung dienenden Reaktionen nicht als exakte Mengendefinitionen angesehen

werden (B o r t h, L i n d e r, L u n e n f e l d, 11). Die eigenen Ergebnisse sind deshalb mit einem internationalen Standardpräparat verglichen, wodurch die Ergebnisse in HMG-Einheiten nach dem Gonadotropinclub 1953 angegeben werden können. Die Anwendung der Vier-Punkte-Bestimmung erlaubt eine kritische statistische Untersuchung. Die eigenen Ergebnisse der Gültigkeitskriterien liegen durchschnittlich bei einem g-Wert von 0,22 und einem L-Wert von 9,02. Diese Werte sind durchaus zufriedenstellend.

Die eigenen Untersuchungen betreffen die Ausscheidung der Gesamtgonadotropine während des Klimakteriums in der Praemenopause. Über das Verhältnis FSH/ICSH wird damit nichts ausgesagt.

Die Ausbeute an Rohextrakt betrug 4,72 mg pro 10 ccm Harn (Tabelle 2). Damit liegen die Mengen etwa doppelt so hoch wie die, die von B u c h h o l z (22) mit 1,86 mg und L o r a i n e und B r o w n (59) mit 2,86 mg pro 10 ccm Urin angegeben werden. G ö r d e s (37) und M a c k e r t (62) fanden 3,4 mg bzw. 5,21 mg Rohextrakt pro 10 ccm Urin. Diese unterschiedlichen Extraktmengen beruhen sicherlich auf dem mehr oder weniger großen Vorhandensein unspezifischer Begleitstoffe.

Die im Klimakterium ausgeschiedenen Gonadotropinmengen waren sehr verschieden hoch. In den Abbildungen 3 - 5 ließ sich durch die Einteilung der 20 Fälle in drei Gruppen zeigen, daß die Höhe der Gonadotropinausscheidung mit dem Stadium des Klimakteriums - d. h. ganz am Anfang oder schon unmittelbar vor der Menopause - größtenteils

zusammenhängt. So ergab sich, daß bei den Frauen der Gruppe I mit einer Gonadotropinausscheidung, die zwischen 1 bis 7 HMG-E (Abb.3) liegt, überwiegend das Klimakterium erst beginnt.

In der Gruppe II betrug die Gonadotropinausscheidung zwischen 10 und 19 HMG-E, durchschnittlich 15 HMG-E (Abb.4); sie liegt damit etwas über den Werten in der Geschlechtsreife, wo durchschnittlich 8 HMG-E angegeben werden (Brown, Kloppe, Lorraine, 18; Mackert, 62). Hier sind schon häufiger Zyklusstörungen vorhanden.

Erst Frauen nahe der Menopause haben eine stark erhöhte Gonadotropinausscheidung mit Werten um 90 HMG-E.

Der Verlauf des Zyklus und der histologische Endometrium-befund ergaben aber nicht immer einen eindeutigen Zusammenhang mit der Höhe der Gonadotropinausscheidung. So fanden sich in allen 3 Gruppen Frauen mit einem im wesentlichen noch normalen Zyklus. Besonders interessant war die relativ hohe Gonadotropinausscheidung mit Werten um 60 HMG-E bei 2 Frauen in der Gruppe III, deren Periode noch weitgehend regelmäßig war. Eine deutliche Erhöhung der Gonadotropinausscheidung ließ sich immer dann beobachten, wenn der Zyklus über längere Zeit gestört war oder schon kurzfristig ausgesetzt hatte. Eine Ausnahme machte die Frau der Gruppe I (Fall 3), die während der Untersuchungen mit Äthinyltestosteron behandelt worden war und trotz längerer Zyklusstörung eine niedrige Gonadotropinausscheidung von 4 HMG-E hatte.

Ein histologischer Endometrium-befund lag bei 15 Frauen vor. In 5 Fällen zeigte das Endometrium den normalen physiologischen Aufbau; hier lag die Gonadotropinaus-

scheidung zwischen 3 und 19 HMG-E, im Durchschnitt bei 12 HMG-E. In den übrigen 10 Fällen wies das Endometrium mehr oder weniger starke Funktionsstörungen auf. Bei sehr erheblich gestörtem Aufbau im Sinne des funktionslosen Endometrium ergab sich eine beträchtliche Erhöhung der Gonadotropinausscheidung, wie aus einigen Fällen in der Gruppe III zu ersehen ist.

Frauen mit einer glandulär-cystischen Hyperplasie hatten mit 5 bis 47 HMG-E sehr differierende Werte.

Das Alter spielte ebenfalls eine gewisse Rolle. So betrug das Durchschnittsalter in der Gruppe I 43, in der Gruppe II 45 und in der Gruppe III 50 Jahre. In der Gruppe III fanden sich aber auch Frauen, die zum Teil jünger waren als die in den Gruppen I und II. Es läßt sich daraus ersehen, daß während des Klimakteriums mit zunehmendem Alter die Gonadotropinausscheidung zwar ansteigt, aber allein aufgrund des Alters die Höhe der Gonadotropinausscheidung noch nicht abgeschätzt werden kann. Dazu muß man den Verlauf des Zyklus und den histologischen Endometriumbefund mitberücksichtigen.

Vergleicht man die eigenen Ergebnisse mit denen anderer Autoren, so liegen diese etwa in der gleichen Richtung. J o h n s e n (48) fand bei 10 Frauen zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr vor der Menopause eine durchschnittliche Gonadotropinausscheidung von 22 M.E. (entspricht etwa 15 HMG-E). Die Werte schwankten zwischen 3 M.E. (2HMG-E) und 78 M.E. (52 HMG-E). Es handelt sich bei seinen Untersuchungen um einen Querschnitt über das 5. Lebensjahrzehnt, wobei die einzelnen Fälle dem

Alter nach aufgeführt werden. Zyklusverlauf und Endometriumbefund sind dabei nicht berücksichtigt.

A l b e r t (2) bestimmte die Gonadotropinausscheidung bei 2 klimakterischen Frauen. Die eine befand sich am Anfang des Klimakteriums mit beinahe noch normalem Zyklus, die andere kurz vor der Menopause mit erheblich gestörtem Zyklus, wobei die Menses nur noch drei- bis fünfmal im Jahr auftraten. Bei beiden Frauen konnte er eine erhöhte Gonadotropinausscheidung feststellen; bei der ersten fand er Werte zwischen 5 und 75 M.E., bei der zweiten zwischen 15 und 95 M.E..

In der Gruppe III mit den Frauen nahe der Menopause lag die Gonadotropinausscheidung in den eigenen Untersuchungen zwischen 47 und 171 HMG-E, durchschnittlich bei 92 HMG-E, was aus der Abbildung 5 zu ersehen ist. Der Höchstwert mit 171 HMG-E wurde bei einer 54-jährigen Frau mit Blutungen nach 3-jähriger Menopause beobachtet. J o h n s e n (48) fand einen Durchschnittswert von 210 M.E. (140 HMG-E) bei Frauen 1 bis 14 Jahre nach der Menopause. A l b e r t (2) stellte die höchste Gonadotropinausscheidung zwischen dem 10. und 15. Jahr nach der Menopause fest. G ö r d e s (37) wies das Gonadotropinmaximum 1 bis 3 Jahre nach der Menopause mit durchschnittlich 120 HMG-E nach. Auch im hohen Alter war noch eine höhere Gonadotropinausscheidung als in der Geschlechtsreife vorhanden (J o h n s e n, 48; G ö r d e s, 37). M. A p o s t o l a k i s (5) stellte nach der Menopause neben einer hohen Urin-Gonadotropinausscheidung auch eine Erhöhung des Gonadotropinspiegels im Plasma fest.

Diese erhöhte Ausscheidung der Gonadotropine führt man allgemein darauf zurück, daß das Nachlassen der ovarialen Funktion mit verringerter Oestrogenbildung eine Ent-hemmung der Hypophyse verursacht (A l b r i g h t, 3; D i c z f a l u s y - L a u r i t z e n, 28; R u s t und H u b e r, 70; H o h l w e g und D o h r n, 43). Normalerweise steht eine bestimmte Menge des übergeordneten HVL-Hormons mit einer physiologischen Hormonproduktion der peripheren Drüse im Gleichgewicht. Auf diese Weise wird eine normale Hormonproduktion gewährleistet. Der Abfall oder Ausfall eines peripheren Hormons führt zu einer Steigerung der Produktion des übergeordneten Hormons (D i c z f a l u s y und L a u r i t z e n, 28; H o h l w e g, 42). Ausfall der Keimdrüsen z.B. nach Kastration hat die vermehrte Erzeugung und Ausscheidung von gonadotropen Hormonen zur Folge (V i e r n e i s e l, 79; E n g e l h a r t und T s c h e r n e, 31; R u s t und H u b e r, 70).

B u c h h o l z (23) hat die Wirkung verschiedener Keimdrüsenhormone auf die Gonadotropinausscheidung beim Menschen untersucht. Danach ist die Hemmwirkung der Oestrogene auf die gonadotrope Partialfunktion der Hypophyse wesentlich stärker als die der Androgene. Die Wirkung des Progesterons soll sehr gering sein. Äthinylnortestosteron bewirkt jedoch eine stärkere Bremsung des Hypophysenvorderlappens. Eine Kombination von Oestrogenen und Androgenen hat eine Potenzierung der Rückwirkung auf die Hypophyse zur Folge. Nach R u s t und H u b e r (70) läßt sich mit einem Oestrogenpräparat die Produktion an Follikelreifungshormon zum Verschwinden bringen. Auch bei Frauen nach Kastration können die vermehrte Gonadotropinausscheidung

durch hohe Gaben von Follikelhormon herabgesetzt (B ü t t n e r, 24) und die morphologischen Veränderungen der Kastratenhypophyse zur Rückbildung gebracht werden (H o h l w e g und D o h r n, 43).

Im Klimakterium treten Ovulation und Gelbkörperbildung seltener ein und hören schließlich ganz auf. Nicht selten finden sich zu Beginn des Klimakteriums starke Schwankungen oder bei Follikelpersistenzen temporär sogar Erhöhungen der Oestrogenausscheidung. Z o n d e k (85) nennt das Anfangsstadium des Klimakteriums das "hyperhormonale oder polyfollikuline Stadium". Nach diesem Stadium, das Wochen und Monate dauern kann, werden nur noch geringe Mengen Oestrogen gebildet (P i n c u s, 66). Eine gewisse basale Oestrogensekretion bleibt zunächst; sie fällt aber im Verlaufe der Jahre weiter ab (28). Auch B r o w n, K e l l a r und M a t t h e w (17) haben bei Frauen mit einer glandulär-cystischen Schleimhauthyperplasie zu Beginn des Klimakteriums über längere Zeit erhöhte Oestrogenwerte (25-40 μg) gefunden; bei Frauen, die unmittelbar vor der Menopause standen, jedoch niedrigere als in der normalen Proliferationsphase.

Dieser vorübergehend mögliche Anstieg der Oestrogensekretion beim Übergang von der Geschlechtsreife zum Klimakterium ist vermutlich auch verantwortlich für die niedrige Gonadotropinausscheidung bei einzelnen Probandinnen während dieser Zeitspanne (siehe Abbildung 3). Nach diesen bei manchen Frauen im Klimakterium auftretenden hyperoestrogenen Phasen fällt die hemmende Wirkung auf die gonadotrope Funktion des HVL weg, und es kommt

zu der vermehrten Bildung und Ausschüttung von Gonadotropinen (Z o n d e k, 85).

Die Vorbedingung zur Entstehung der sog. ovariellen Ausfallerscheinungen im Klimakterium stellt wohl der Mangel an Oestrogenen dar, der eine vegetative Umstellung verursacht. Ob die gesteigerte Gonadotropinproduktion und -ausschwemmung auch zu der veränderten Reaktion des Organismus beiträgt, ist bis heute noch völlig ungeklärt.

VI. Zusammenfassung

Die Begriffe: "Klimakterium" und "Menopause" wurden zunächst kurz erläutert. Die Extraktion der Gesamtgonadotropine aus dem Harn erfolgte bei den eigenen Untersuchungen mit der anerkannten Kaolin-Aceton-Methode nach L o r a i n e und B r o w n (57) und dem anschließenden Tricalcium-Reinigungsverfahren. Die gereinigten Substanzen waren im Tierversuch in kleineren Dosen völlig untoxisch, in hohen Dosen für die Tiere weniger gut verträglich.

Der Mäuse-Uterus-Gewichtstest nach L e v i n und T y n d a l e (54) diente der Bestimmung der Gesamtgonadotropinaktivität, ausgedrückt in HMG-Einheiten.

Bei 20 klimakterischen Frauen in der Praemenopause wurde der Urin durchschnittlich 5 Tage lang gesammelt. Die Einteilung erfolgte nach der Höhe der Gonadotropinausscheidung.

In der Gruppe I betrugen bei 5 Frauen die Mittelwerte der Gonadotropinausscheidung aus 2 Einzelbestimmungen zwischen 1 und 7 HMG-E/24Std, durchschnittlich 4 HMG-E/24Std. Das Durchschnittsalter lag bei 43 (40 - 46) Jahren. Die Gonadotropinwerte waren etwas niedriger als in der geschlechtsreifen Phase. Diese geringe Gonadotropinmenge kann durch vorübergehende hyperoestrogene Phasen, wie sie in dieser Zeit vorkommen, erklärt werden. Eine weitere, 49-jährige Frau, die während der Untersuchungen mit Äthinylnortestosteron behandelt worden war, wies ebenfalls eine niedrige Gonadotropinausscheidung auf, die unter den Werten der Geschlechtsreife lag.

In der Gruppe II machte die Gonadotropinausscheidung bei 7 Frauen zwischen 10 und 19 HMG-E/24Std, durchschnittlich 15 HMG-E/24Std aus. Das Alter dieser Frauen lag zwischen 43 und 49, im Durchschnitt bei 45 Jahren. Die Gruppe III wies eine Gonadotropinausscheidung zwischen 47 und 171 HMG-E/24Std, durchschnittlich 92 HMG-E bei 7 Frauen auf, die sich unmittelbar um die Zeit der Menopause befanden. Die Frauen waren zwischen 46 und 54, durchschnittlich 50 Jahre alt.

Von 15 Frauen lag ein histologischer Endometriumbefund vor, aus dem Schlüsse auf die hormonelle Tätigkeit der Ovarien gezogen werden konnten. Es zeigte sich, daß Frauen mit weitgehend physiologischem Endometriumaufbau eine relativ niedrige Gonadotropinausscheidung hatten, auch wenn sie schon über 45 Jahre alt waren. Jüngere Frauen mit gestörtem Endometrium hatten dagegen schon eine erhöhte Gonadotropinausscheidung. Bei stark gestörtem Endometrium zeigte sich im allgemeinen eine hohe Gonadotropinausscheidung, die glandulär-cystische Hyperplasie ging allerdings mit sehr unterschiedlichen Werten von 5 bis 47 HMG-E einher.

Daraus ist zu schließen, daß es im Laufe des Klimakteriums aufgrund der nachlassenden Gestrogenproduktion, die in etwa auch am Endometriumbefund erkennbar ist, zu einer Enthemmung des HVL kommt und damit zu einer gesteigerten Gonadotropinausscheidung. Die Höhe der Gonadotropinausscheidung ist insgesamt weniger vom Alter der Frauen, als vom Stadium des Klimakteriums, also vom Zustand der Ovarialfunktion abhängig. Allerdings zeigt das Verhalten des Zyklus nicht in jedem Fall an, ob bereits ein hypergonadotroper Zustand vorliegt oder nicht.

VII. T a b e l l e n u n d A b b i l d u n g e n .

Person		Aktivität/mg	Aktivität/24 h	g	λ	L	t_1	t_2	R
Gruppe I	Fall 1	--*)	--	--	--	--	--	--	--
	Fall 2	0,0332	2,79	0,166	0,11	8,8	0,3	5,3	1,57 - 3,76
	Fall 3	0,0398	3,94	0,152	0,11	8,6	0,1	3,8	2,37 - 5,37
	Fall 4	0,0367	4,56	0,510	0,19	5,0	0,24	2,5	1,49 - 7,11
	Fall 5	0,0134	5,24	0,570	0,2	4,8	0,5	3,5	0,84 - 8,75
	Fall 6	0,0412	7,71	0,437	0,18	5,4	0,05	2,22	2,46 - 11,79
Gruppe II	Fall 7	0,1067	10,02	0,076	0,074	13,1	0,07	2,7	7,91 - 12,12
	Fall 8	0,0753	13,03	0,381	0,17	5,8	0,6	0,61	7,41 - 14,18
	Fall 9	0,1175	13,05	0,038	0,05	17,0	0,73	2,04	11,37 - 14,79
	Fall 10	0,0670	16,09	0,133	0,09	10,01	0,253	0,004	13,33 - 20,79
	Fall 11	0,0633	16,65	0,066	0,07	13,7	0,05	1,6	13,90 - 19,78
	Fall 12	0,1081	16,65	0,380	0,17	5,67	0,7	0,7	8,65 - 25,03
	Fall 13	0,1393	18,74	0,104	0,09	11,0	0,59	0,45	15,32 - 23,44
Gruppe III	Fall 14	0,2814	47,37	0,118	0,08	10,4	0,05	0,5	36,94 - 62,05
	Fall 15	0,4001	59,03	0,118	0,09	10,4	0,19	2,65	43,83 - 77,55
	Fall 16	0,3326	61,21	0,332	0,11	6,1	0,17	1,14	41,92 - 109,56
	Fall 17	0,4831	62,81	0,090	0,08	11,8	0,01	1,07	50,62 - 76,43
	Fall 18	0,4808	103,87	0,327	0,15	6,31	1,45	0,6	63,67 - 151,65
	Fall 19	0,4510	141,26	0,090	0,08	10,4	0,41	1,79	117,38 - 164,42
	Fall 20	1,0749	170,91	0,247	0,13	7,2	0,34	0,11	118,44 - 255,85

Tabelle 1

Darstellung der Aktivität der einzelnen Extrakte pro mg und pro 24 Stunden mit den entsprechenden Gültigkeitskriterien (g = Regression; t_1 = Parallellität; t_2 = gleiche Wirkung), Präzisionsmaßen (λ , L) und Vertrauensgrenzen (R).

*) Die Anstiege der Organgewichte waren für die mathematischen Berechnungen zu gering.

Person	Urinmenge/24Std		Rohextraktmenge/24Std		Reinextraktmenge/24Std		Aktivität/24Std	
	I	II	MW.	I	II	MW.	I	II
Gruppe I	Fall 1	578(3) [*]	453(3)	516(6)	327 237	282	108 102	105
	Fall 2	968(3)	1209(4)	1106(7)	241 262	253	146 151	149
	Fall 3	867(3)	939(3)	903(6)	312 230	271	109 89	99
	Fall 4	876(3)	924(6)	924(6)	341 369	355	127 121	124
	Fall 5	983(3)	1547(3)	1255(6)	873 603	738	488 295	388
	Fall 6	1148(3)	824(3)	986(6)	442 384	413	163 211	187
Gruppe II	Fall 7	890(4)	703(3)	810(7)	266 210	242	105 79	94
	Fall 8	722(2)	912(2)	817(4)	510 406	458	182 163	173
	Fall 9	419(3)	449(3)	434(6)	297 309	303	117 105	111
	Fall 10	1158(2)	942(2)	1050(4)	739 815	777	225 255	240
	Fall 11	897(3)	935(3)	916(6)	701 547	624	301 225	263
	Fall 12	1124(2)	1062(2)	1093(4)	416 364	390	160 148	154
	Fall 13	702(3)	772(2)	732(5)	420 353	380	138 131	135
	Fall 14	705(3)	645(3)	675(6)	405 339	372	157 149	153
Gruppe III	Fall 15	1326(2)	1510(2)	1418(4)	306 372	339	168 128	148
	Fall 16	750(1)	662(1)	706(2)	540 598	569	172 196	184
	Fall 17	760(2)	640(2)	700(4)	480 422	451	138 122	130
	Fall 18	832(1)	902(1)	867(2)	614 562	588	235 197	216
	Fall 19	912(3)	986(3)	949(6)	604 500	552	325 301	313
	Fall 20	632(2)	594(2)	613(4)	437 375	406	174 144	159
	Fall 21	705(3)	645(3)	675(6)	405 339	372	157 149	153
	Fall 22	1326(2)	1510(2)	1418(4)	306 372	339	168 128	148
	Fall 23	750(1)	662(1)	706(2)	540 598	569	172 196	184
	Fall 24	760(2)	640(2)	700(4)	480 422	451	138 122	130
	Fall 25	832(1)	902(1)	867(2)	614 562	588	235 197	216
	Fall 26	912(3)	986(3)	949(6)	604 500	552	325 301	313
	Fall 27	632(2)	594(2)	613(4)	437 375	406	174 144	159
	Fall 28	705(3)	645(3)	675(6)	405 339	372	157 149	153
	Fall 29	1326(2)	1510(2)	1418(4)	306 372	339	168 128	148
	Fall 30	750(1)	662(1)	706(2)	540 598	569	172 196	184
	Fall 31	760(2)	640(2)	700(4)	480 422	451	138 122	130
	Fall 32	832(1)	902(1)	867(2)	614 562	588	235 197	216
	Fall 33	912(3)	986(3)	949(6)	604 500	552	325 301	313
	Fall 34	632(2)	594(2)	613(4)	437 375	406	174 144	159
	Fall 35	705(3)	645(3)	675(6)	405 339	372	157 149	153
	Fall 36	1326(2)	1510(2)	1418(4)	306 372	339	168 128	148
	Fall 37	750(1)	662(1)	706(2)	540 598	569	172 196	184
	Fall 38	760(2)	640(2)	700(4)	480 422	451	138 122	130
	Fall 39	832(1)	902(1)	867(2)	614 562	588	235 197	216
	Fall 40	912(3)	986(3)	949(6)	604 500	552	325 301	313
	Fall 41	632(2)	594(2)	613(4)	437 375	406	174 144	159
	Fall 42	705(3)	645(3)	675(6)	405 339	372	157 149	153
	Fall 43	1326(2)	1510(2)	1418(4)	306 372	339	168 128	148
	Fall 44	750(1)	662(1)	706(2)	540 598	569	172 196	184
	Fall 45	760(2)	640(2)	700(4)	480 422	451	138 122	130
	Fall 46	832(1)	902(1)	867(2)	614 562	588	235 197	216
	Fall 47	912(3)	986(3)	949(6)	604 500	552	325 301	313
	Fall 48	632(2)	594(2)	613(4)	437 375	406	174 144	159
	Fall 49	705(3)	645(3)	675(6)	405 339	372	157 149	153
	Fall 50	1326(2)	1510(2)	1418(4)	306 372	339	168 128	148
	Fall 51	750(1)	662(1)	706(2)	540 598	569	172 196	184
	Fall 52	760(2)	640(2)	700(4)	480 422	451	138 122	130
	Fall 53	832(1)	902(1)	867(2)	614 562	588	235 197	216
	Fall 54	912(3)	986(3)	949(6)	604 500	552	325 301	313
	Fall 55	632(2)	594(2)	613(4)	437 375	406	174 144	159
	Fall 56	705(3)	645(3)	675(6)	405 339	372	157 149	153
	Fall 57	1326(2)	1510(2)	1418(4)	306 372	339	168 128	148
	Fall 58	750(1)	662(1)	706(2)	540 598	569	172 196	184
	Fall 59	760(2)	640(2)	700(4)	480 422	451	138 122	130
	Fall 60	832(1)	902(1)	867(2)	614 562	588	235 197	216
	Fall 61	912(3)	986(3)	949(6)	604 500	552	325 301	313
	Fall 62	632(2)	594(2)	613(4)	437 375	406	174 144	159
	Fall 63	705(3)	645(3)	675(6)	405 339	372	157 149	153
	Fall 64	1326(2)	1510(2)	1418(4)	306 372	339	168 128	148
	Fall 65	750(1)	662(1)	706(2)	540 598	569	172 196	184
	Fall 66	760(2)	640(2)	700(4)	480 422	451	138 122	130
	Fall 67	832(1)	902(1)	867(2)	614 562	588	235 197	216
	Fall 68	912(3)	986(3)	949(6)	604 500	552	325 301	313
	Fall 69	632(2)	594(2)	613(4)	437 375	406	174 144	159
	Fall 70	705(3)	645(3)	675(6)	405 339	372	157 149	153
	Fall 71	1326(2)	1510(2)	1418(4)	306 372	339	168 128	148
	Fall 72	750(1)	662(1)	706(2)	540 598	569	172 196	184
	Fall 73	760(2)	640(2)	700(4)	480 422	451	138 122	130
	Fall 74	832(1)	902(1)	867(2)	614 562	588	235 197	216
	Fall 75	912(3)	986(3)	949(6)	604 500	552	325 301	313
	Fall 76	632(2)	594(2)	613(4)	437 375	406	174 144	159
	Fall 77	705(3)	645(3)	675(6)	405 339	372	157 149	153
	Fall 78	1326(2)	1510(2)	1418(4)	306 372	339	168 128	148
	Fall 79	750(1)	662(1)	706(2)	540 598	569	172 196	184
	Fall 80	760(2)	640(2)	700(4)	480 422	451	138 122	130
	Fall 81	832(1)	902(1)	867(2)	614 562	588	235 197	216
	Fall 82	912(3)	986(3)	949(6)	604 500	552	325 301	313
	Fall 83	632(2)	594(2)	613(4)	437 375	406	174 144	159
	Fall 84	705(3)	645(3)	675(6)	405 339	372	157 149	153
	Fall 85	1326(2)	1510(2)	1418(4)	306 372	339	168 128	148
	Fall 86	750(1)	662(1)	706(2)	540 598	569	172 196	184
	Fall 87	760(2)	640(2)	700(4)	480 422	451	138 122	130
	Fall 88	832(1)	902(1)	867(2)	614 562	588	235 197	216
	Fall 89	912(3)	986(3)	949(6)	604 500	552	325 301	313
	Fall 90	632(2)	594(2)	613(4)	437 375	406	174 144	159
	Fall 91	705(3)	645(3)	675(6)	405 339	372	157 149	153
	Fall 92	1326(2)	1510(2)	1418(4)	306 372	339	168 128	148
	Fall 93	750(1)	662(1)	706(2)	540 598	569	172 196	184
	Fall 94	760(2)	640(2)	700(4)	480 422	451	138 122	130
	Fall 95	832(1)	902(1)	867(2)	614 562	588	235 197	216
	Fall 96	912(3)	986(3)	949(6)	604 500	552	325 301	313
	Fall 97	632(2)	594(2)	613(4)	437 375	406	174 144	159
	Fall 98	705(3)	645(3)	675(6)	405 339	372	157 149	153
	Fall 99	1326(2)	1510(2)	1418(4)	306 372	339	168 128	148
	Fall 100	750(1)	662(1)	706(2)	540 598	569	172 196	184
	Fall 101	760(2)	640(2)	700(4)	480 422	451	138 122	130
	Fall 102	832(1)	902(1)	867(2)	614 562	588	235 197	216
	Fall 103	912(3)	986(3)	949(6)	604 500	552	325 301	313
	Fall 104	632(2)	594(2)	613(4)	437 375	406	174 144	159
	Fall 105	705(3)	645(3)	675(6)	405 339	372	157 149	153
	Fall 106	1326(2)	1510(2)	1418(4)	306 372	339	168 128	148
	Fall 107	750(1)	662(1)	706(2)	540 598	569	172 196	184
	Fall 108	760(2)	640(2)	700(4)	480 422	451	138 122	130
	Fall 109	832(1)	902(1)	867(2)	614 562	588	235 197	216
	Fall 110	912(3)	986(3)	949(6)	604 500	552	325 301	313
	Fall 111	632(2)	594(2)	613(4)	437 375	406	174 144	159
	Fall 112	705(3)	645(3)	675(6)	405 339	372	157 149	153
	Fall 113	1326(2)	1510(2)	1418(4)	306 372	339	168 128	148
	Fall 114	750(1)	662(1)	706(2)	540 598	569	172 196	184
	Fall 115	760(2)	640(2)	700(4)	480 422	451	138 122	130
	Fall 116	832(1)	902(1)	867(2)	614 562	588	235 197	216
	Fall 117	912(3)	986(3)	949(6)	604 500	552	325 301	313
	Fall 118	632(2)	594(2)	613(4)	437 375	406	174 144	159
	Fall 119	705(3)	645(3)	675(6)	405 339	372	157 149	153
	Fall 120	1326(2)	1510(2)	1418(4)	306 372	339	168 128	148
	Fall 121	750(1)	662(1)	706(2)	540 598	569	172 196	184
	Fall 122	760(2)	640(2)	700(4)	480 422	451	138 122	130
	Fall 123	832(1)	902(1)	867(2)	614 562	588	235 197	216
	Fall 124	912(3)	986(3)	949(6)	604 500	552	325 301	313
	Fall 125	632(2)	594(2)	613(4)	437 375	406	174 144	159
	Fall 126	705(3)	645(3)	675(6)	405 339	372	157 149	153
	Fall 127	1326(2)	1510(2)	1418(4)	306 372	339	168 128	148
	Fall 128	750(1)	662(1)	706(2)	540 598	569	172 196	184
	Fall 129	760(2)	640(2)	700(4)	480 422	451	138 122	130

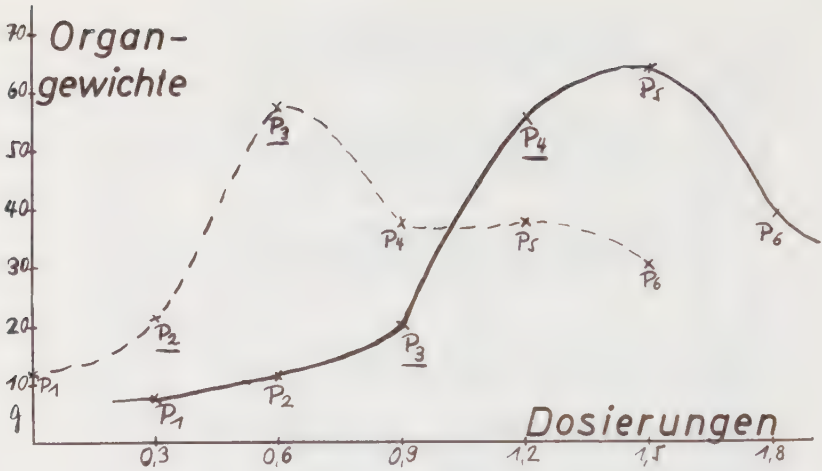


Abbildung 1 : Darstellung einer Aktivitätskurve zur Vor-
testung eines unbekannten Präparates.

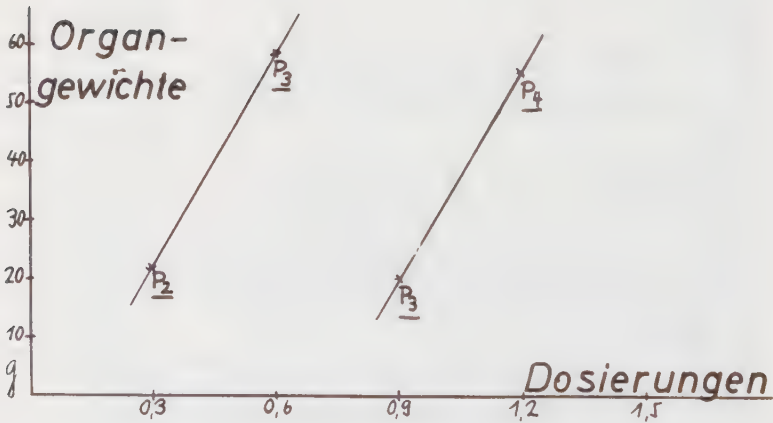


Abbildung 2 : Darstellung der beiden Wirkungsgeraden.

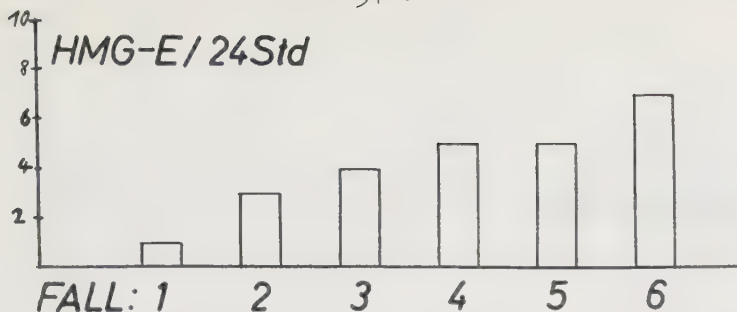


Abbildung 3 : Mittelwerte der Gonadotropinausscheidung während des Klimakteriums in HMG-Einheiten.
Gruppe I : Frauen mit einer Gonadotropinausscheidung unter dem Mittelwert der Geschlechtsreife, Zyklus normal oder wenig gestört. Durchschnittsalter: 43 Jahre.

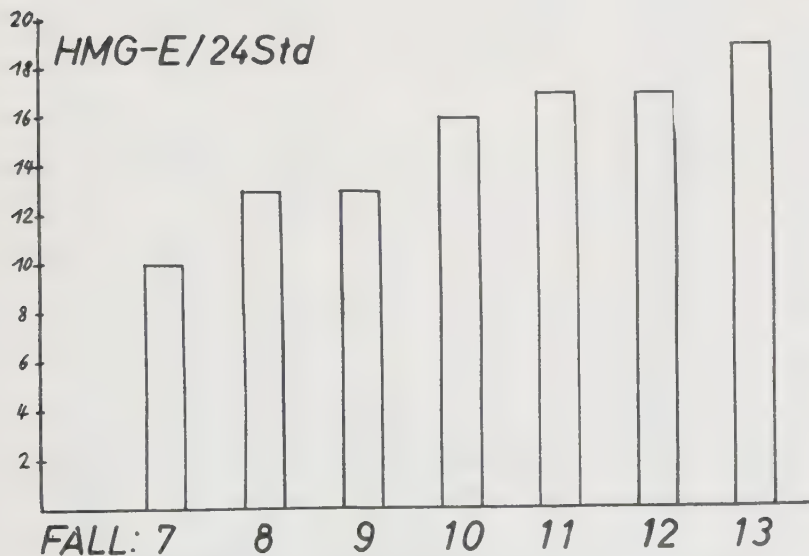


Abbildung 4 : Mittelwerte der Gonadotropinausscheidung während des Klimakteriums in HMG-Einheiten.
Gruppe II : Frauen mit einer mäßig erhöhten Gonadotropinausscheidung, Zyklus normal oder wenig gestört. Durchschnittsalter: 45 Jahre.

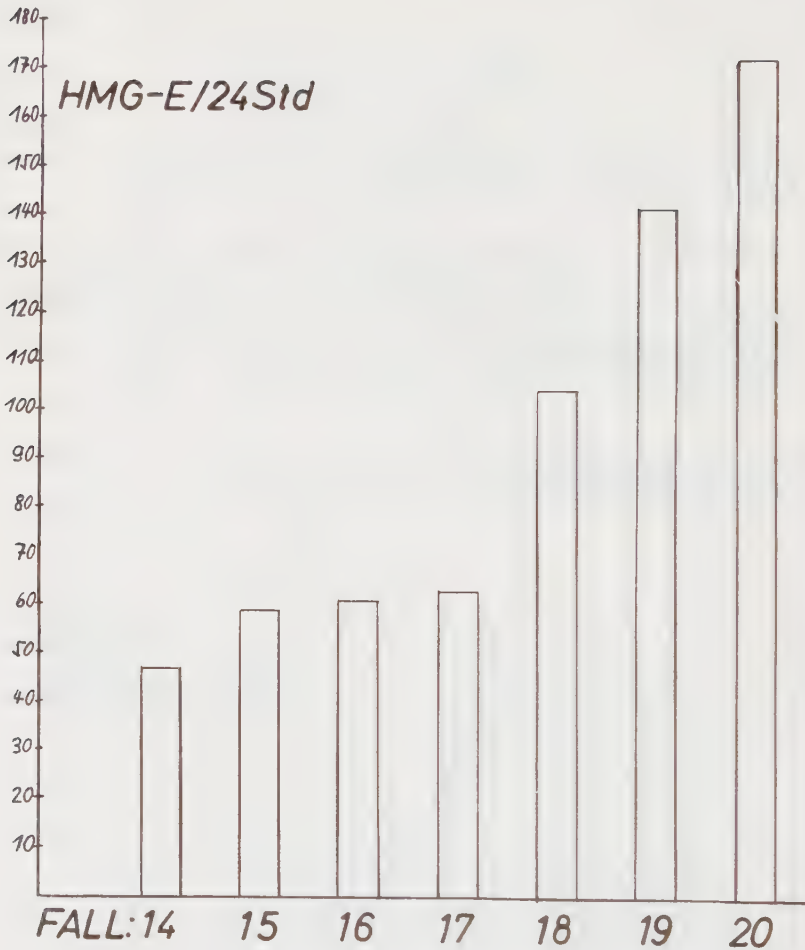


Abbildung 5 : Mittelwerte der Gonadotropinausscheidung
während des Klimakteriums in HMG-Einheiten.

Gruppe III : Frauen mit einer stark erhöhten Gonadotropin-
ausscheidung, Zyklus mehr oder weniger gestört.

Durchschnittsalter: 50 Jahre.

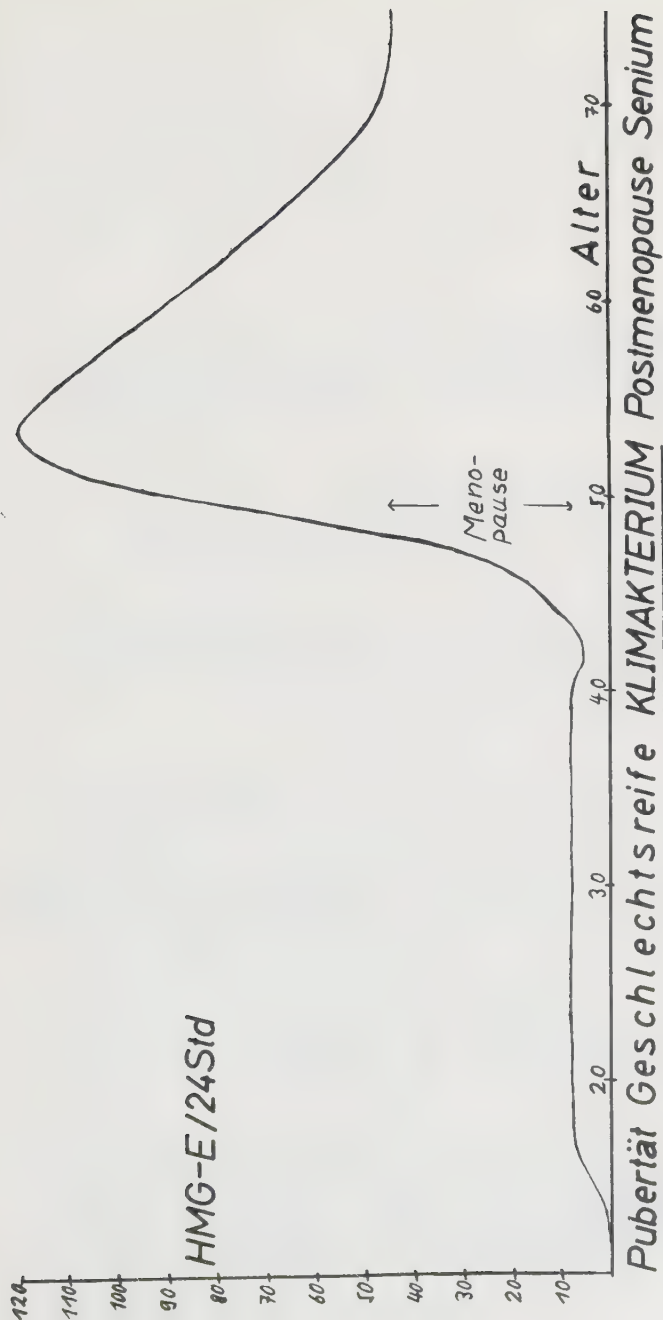


Abbildung 6 : Der Anstieg der Gonadotropinausscheidung während des Klimakteriums in HMG-E/24Std.

- a) Mittelwerte in der Pubertät (J o h n s e n, 48)
- b) Mittelwerte in der Geschlechtsreife (M a c k e r t, 62)
- c) Mittelwerte in der Postmenopause (G ö r d e s, 37)

VIII. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s .

1. A b d e r h a l d e n , R.:

Die Hormone

Die Proteohormone S. 124

Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1952

2. A l b e r t , A.:

Human urinary gonadotrophin

Recent Progress Hormone Res. 12, 227 (1956)

3. A l b r i g h t , F.:

Ausscheidung von HVL-Hormon und Keimdrüsenhormon
im Klimakterium

Endocrinology 20, 24 (1936)

4. A l e x a n d r i d i s , D., M. A p o s t o l a -
k i s and K.D. V o i g t :

Comparative studies on methods of assay for a routine,
clinical gonadotrophin determination in human urine.

Acta endocrin. (Kobenh.) 29, 537 (1958).

5. A p o s t o l a k i s , M.:

Klin. Wochenschrift 39, 453 (1961)

6. B a l l e - H e l a e r s :

Dosage polarographie de la gonadotrophine
(4. Symposium).

Bull.Soc.roy. Belge Gynec. et Obstétr.

N.S., 27, 633 (1957).

7. B e r s i n , Th.:
Biochemie der Hormone.
Akad. Verlagsgesellschaft Geest & Portig K.G.
Leipzig 1960.
8. B i c k e n b a c h , W., G.K. D ö r i n g und
C. H o s s f e l d :
Experimenntelle Frühovulation durch Cervixreizung
beim Menschen.
Arch.Gynäk. 192, 412 (1960).
9. B i c k e n b a c h , W., G.K. D ö r i n g und
M. U h l e n h o f f :
Über den Einfluß der Rückenmarksdurchtrennung auf
den Scheidenzyklus der weißen Ratte. (Beitrag zur
Frage einer spinalen Cyklussteuerung).
Arch.Gynäk. 181 (1952), 524.
10. B o r t h , R., E. D i c z f a l u s y und
H e i n r i c h s :
Grundlagen der statistischen Auswertung biolo-
gischer Bestimmungen.
Arch.Gynäk. 188, 497 (1957).
11. B o r t h , L i n d e r und L u n e n f e l d :
Schweiz. med. Wochenschr. 89, 14, 385 (1959).
12. B o r t h , R., B. L u n e n f e l d and
H. d e W a t t e v i l l e :
Activité gonadotrope d'un extrait d'urines de
femmes en menopause.
Experientia (Basle) 10, 226 (1954).

13. B o u m a n , J.:

Het bepalen van gonadotrope hormonen in urine.
Allgemeen statistisch gedeelte.

Bull.Soc. roy. Belge Gynéc. et Obstétr.
N.S., 27, 626 (1957).

14. B o u t e , J., A. F a n a r d et R. D e m o l :

Recherche par chromatographie sur papier d'impuretés
oestrogéniques dans différents extraits gonado-
trophiques urinaires.

Bull.Soc.roy. Belge Gynéc. et Obstétr.,
N.S., 27, 619 (1957).

15. B r a g a , A.:

Eliminazione urinaria di sostanze riducenti
mucoproteiche durvant il ciclo mestruale.

Aun. Ostetr. 79, 203 (1957).

16. B r o w n , P.S.:

The assay of gonadotrophin from urine of non-
pregnant human subjects.

J. of Endocrin. 13, 59 (1955).

17. B r o w n , K e l l a r and M a t t h e w :

J. Obstetr.Gynaec. Brit.Emp. 66, 177 (1959).

18. B r o w n , J.B., A. K l o p p e r and
J.A. L o r a i n e :

The urinary excretion of oestrogens, oregnandiol
and gonadotrophins during the menstrual cycle.

J. of Endocrin. 17, 401 (1958).

19. B r o w n , J.B., and J.A. L o r a i n e :
The extraction of gonadotrophins from urine for
biossay :
J. of Endocrin. 13, II, proceedings 1955.
20. B u c h h o l z , R.:
Neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Sexualhormon-
forschung und ihre Bedeutung für die Praxis.
Geburtsh. und Frauenheilk. 17, 581 (1957).
21. B u c h h o l z , R.:
Quantitative Bestimmungen der gonadotropen Hypo-
physenhormone im Zyklus.
Geburtsh. und Frauenheilk. 17, 707 (1957).
22. B u c h h o l z , R.:
Untersuchungen über die Ausscheidungsverhältnisse
der gonadotropen Hypophysenhormone FSH und ICSH
im mensuellen Zyklus.
Z. exper. Med. 128, 219 (1957).
23. B u c h h o l z , R.:
Untersuchungen über die Beeinflussung der Gonado-
tropinausscheidung beim Menschen durch Keimdrüsen-
hormone.
Geburtsh. und Frauenheilk. 19, 851 (1959).
24. B ü t t n e r , W.:
Die Wirkung des Follikelhormons und der gonadotropen
Hormone bei der Frau in anatomischer und funktio-
neller Betrachtung.
Arch. Gynäk. 163, 487 (1937).

25. C o l l i p , J.B.:
Glandular physiology and therapie.
Chap. III. A.M.A. Chicago (1942).
26. D e m o l , R., A. F a n a r d , M. S o e t e
et A. V e r v i s c h :
Contrôle biologique de la spécifité de diverses
methodes propersées pour l'extraction des gonado-
trophines urinaires. (4. Symposium).
Bull.Soc.roy. Belge Gynéc. et Obstétr.,
N.S., 27, 615 (1957).
27. D i c z f a l u s y , E. und H.D. H e i n r i c h s :
Gonadotropine und ihre Bestimmung.
Arch. Gynäk. 187, 556 (1956).
28. D i c z f a l u s y - L a u r i t z e n :
Oestrogene beim Menschen.
Springer-Verlag: Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961.
29. D ö r n e r , G. und W. H o h l w e g :
Hemmung der Ausbildung von Kastratenhypophysen
durch Morphin.
Arch. Gynäk. 191, 463 (1959).
30. D r e s c h e r , J. :
Experimentelle Untersuchungen zum Gonadotropin-
stoffwechsel.
Geburtsh. und Frauenheilk. 18, 592 (1958).

31. E n g e l h a r t , E. und T s c h e r n e :
Über die gonadotrope Funktion des HVL im Klimakterium und dessen Beeinflussung durch das Follikelhormon.
Zbl. Gynäk. 790, (1936).
32. E n g e l h a r t , E. und H. H ä u s l e r :
Die Bedeutung der Hypophyse für den Beginn des Klimakteriums.
Arch. Gynäk. 163, 643 (1937).
33. F a n a r d , A. et R. D e m o l :
Apercu de nos connaissances actuelles des gonadotrophines hypophysaires humaines.
Bull.Soc.roy. Belge de Gynéc. et d'Obstétr.
N.S. 29, 264 (1959).
34. F i n n e y , D.J. :
Statistical Methods in Biological Assay.
London, Charles Griffin, 1952.
35. G a d d u m , J.H. :
Reports on biological Standards.
III. Methods of biological assay depending on quantal response.
Special Report Series, Medical Research Council.
London, No. 13, 1933.
36. G a d d u m , J.H. :
Biossays and mathematics.
Pharm. Rev. 5, 87 (1953).

37. G ö r d e s , W. :

Über die Methodik der Gonadotropinbestimmung und
über die Gesamtgonadotropinausscheidung im Post-
menopausenharn vor und nach Verabreichung von
9-alpha-brom-11-ketoprogesteron.

Dissertation, I.Univ.Frauenklinik München 1962.

38. H a r r i s , G.W. :

Neutral control of the pituitary gland.
Brit.med.J. 8, 559 (I), 627 (II) (1951).

39. H a r r i s , G.W. and D. J a c o b s o h n :

Functional grafts of the anterior pituitary gland.
Proc.roy.Soc. 139, Plates 20 and 21 (1952).

40. H e ß : zitiert aus B. M i c h e l s :

Klimakterische Beschwerden und Ausfallserscheinungen.
Zschr. Geburtsh. 137, 225 (1952).

41. H o f f , F. :

Klimakterium und Innere Medizin.
Arch. Gynäk. 193, 12 (1959).

42. H o h l w e g , W. :

Dtsch. Gesundheitswesen 11, 245 (1956).

43. H o h l w e g , W. und M. D o h r n :

Über die Beziehungen zwischen HVL und
Keimdrüsen.

Klin. Wochenschr. I, 233 (1932)

44. I g e l , H.:

Zur Frage der Inaktivierung des Follikelhormons.

Zschr. Geburtsh. 149, 327 (1958).

45. J o h n s e n , S.G. :

Studies on urinary gonadotrophins.

I. Large scale preparation of highly active gonadotrophins from the urine of postmenopausal women.

Acta endocrinol. (Kobenh.) 20, 101 (1955).

46. J o h n s e n , S.G. :

Studies on urinary gonadotrophins.

II. Further purification of highly active gonadotrophins from urine of postmenopausal women.

Acta endocrinol. (Kobenh.) 20, 106 (1955).

47. J o h n s e n , S.G. :

A clinical routine-method for the quantitative determination of gonadotrophins in 24-hour-urine samples.

Acta endocrinol. (Kobenh.) 28, 69 (1958).

48. J o h n s e n , S.G.:

A clinical routine-method for the quantitative determination of gonadotrophins in 24-hour-urine samples, II: Normal values for men and women at all age groups from pre-puberty to senescence.

Acta endocrinol. 31, 209 (1959).

49. K a i s e r , R. :

Klinische und endokrinologische Untersuchungen über die Physiologie und Pathologie der Corpus-luteum-Funktion.

Habilitationsschrift München 1958.

50. K a r l s o n , P. :

Kleines Lehrbuch der Biochemie. 1962.

51. K l i n e f e l t e r , H.F., F. A l b r i g h t
and G.C. G r i s w o l d :

Experience with a quantitative test for normal or decreased amounts of follicle stimulating hormone in the urine in endocrinological diagnosis.

J. clin. Endocrin. 3, 529 (1943).

52. L e h n a r t z , R. :

Chemische Physiologie

Zehnte Auflage

Springer-Verlag: Berlin-Göttingen-Heidelberg 1952.

53. I e u t h a r d t , F. :

Lehrbuch der Physiologischen Chemie

14. Auflage

Walter De Gruyter & Co. 1959.

54. L e v i n , L. and H.H. T y n d a l e :

The quantitative assay of follicle stimulating substances.

Endocrinology 21, 619 (1937).

55. L i n d e r , A. :
Planen und Auswerten von Versuchen.
Basel: Birkhäuser 1951.
56. L i n d e r , A. :
Statistische Methoden, 2. Aufl.
Basel: Birkhäuser 1951.
57. L o r a i n e , J.A. and B r o w n :
Some observations on the estimation of gonadotrophins in human urine.
Acta endocrin. (Kobenh.) 17, 250 (1954).
58. L o r a i n e , J.A. and J.B. B r o w n :
The assay of urinary gonadotrophins from men and from normally menstruating women in terms of Human Menopausal gonadotrophins (HMG).
J. of. Endocrin. Proceedings of the Society for Endocrinology 13, I (1955).
59. L o r a i n e , J.A. and J.B. B r o w n :
Further observations on the estimation of urinary gonadotrophins in nonpregnant human subjects.
J. clin. Endocrin. a. Metabolism. 16, 1180 (1956).
60. L o r a i n e , J.A. :
Some observations on the value of urinary gonadotrophic assays as an index of pituitary function in man.
Acta endocrin. (Kobenh.) 34, Suppl. 31, 75 (1960).

61. L o r a i n e , J.A. :

Recent work on the quantitative determination of
pituitary gonadotrophins in urine.

Acta endocrin. (Kobenh.) 24, Suppl. 31, 75 (1957).

62. M a c k e r t , B. :

Untersuchungen über die Gesamtgonadotropinausschei-
dung während des mensuellen Zyklus.

Dissertation, I.Univ. Frauenklinik München 1963.

63. M a r t i u s , H. :

Die klimakterischen Blutungen.

Lehrbuch der Gynäkologie

Georg Thieme-Verlag Stuttgart 1962.

64. M i c h e l s , B. :

Klimakt. Beschwerden und Ausfallserscheinungen.

Zschr. Geburtsh. 137, 225 (1952).

65. O b e r , K.G. :

Klimakterium, Menopause.

Aus Seitz-Amreich: Biologie und Pathologie des
Weibes S. 793 bzw. 845.

Wien: Urban-Schwarzenberg 1952.

66. P i n c u s , R.J., D o r f m a n , R o m a n o f f ,
R u b i n , B l o c h , C a r l o a n d F r e e m a n :

Recent Progr. Hormone Res. 11, 307 (1955).

67. P u c k , W. :

Klin. Wochenschr. 35, 808 (1957).

68. R i g a s , D.A., C.A. P a u l s e n and
C.G. H e l l e r :
Purification of gonadotrophins derived from urine
and pituitary glands of human beings. Observations
on their electrophoretic behaviour and biological
activity.
Endocrinology 62, 738 (1958).
69. R o m e i s , B.:
Hdb. der mikrosk. Anatomie d. Menschen.
Bd. 6/3. Berlin 1940.
70. R u s t , W. und F. H u b e r :
Arch. Gynäk. 170, (1940).
71. S c h n e i d e r , W.G. and H. F r a h m :
Über Gonadotropinextrakte des klinischen Labora-
toriums (hypophysäre und choreale).
Klin. Wochenschr. 289, (1961).
72. S c h u l z , F.H. :
Die Wechselbeziehungen zwischen Klimakterium und
inneren Krankheiten.
5. Symposium Ges. für Endokrinologie 1957
Springer-Verlag: Berlin-Göttingen- Heidelberg 1958.
73. S e g a l o f f , A., S.L. S t e e l m a n ,
C. E v e r e t t and A. F l o r e s :
The preparation of an apparently homogeneous
gonadotrophin from human menopausal urine.
J. clin. endocrin. 19, 827 (1959).

74. S e g a l o f f , A. and S.L. S t e e l m a n :
The human gonadotrophins.
Recent Progr. Hormone Res. 15, 127 (1959).
75. S t o e c k e l :
Lehrbuch der Gynäkologie
Hirzel-Verlag: Leipzig 1960.
76. T a u b e r t , M.:
Über die hypophysären Gonadotropine und die Bedeutung ihrer Bestimmung für die Diagnostik endokriner Störungen.
Die Medizinische 649 (1956).
77. T o c a n t i n s , A.L.S. e J. D e S o u z a -
L e a o :
Eine Methode zur Gewinnung, Reinigung und chem. Bestimmung von Chorion-Serum-Gonadotropin und des
G Gemisches der Hypophysen-Gonadotropine, die mit dem Urin ausgeschieden werden.
An. brasil. Ginecol. 40, 371 (1955).
78. T o n u t t i :
Normale Anatomie der endokrinen Drüsen und endokrinen Regulation.
Aus Kaufmann-Staemmler: Berlin 1956.
79. V i e r n e i s e l :
Gonadotropinbestimmung bei operativ kastrierten Frauen.
Zbl. Gynäk. 1915 (1961).

80. W a g n e r , H. :

Über die Ursachen der klimakterischen Beschwerden.

Zschr. Geburtsh. 137, 79 (1952).

81. W a l t e r , K. :

In: Die partielle Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz.
Implantation von endokrinen Drüsen und ihre Wirkungen
bei Tier und Mensch.

4. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endo-
krinologie, Berlin 1.-3. März 1956.

82. W e n n e r , R. und G.A. H a u s e r :

Die Umstellung der innersekretorischen Drüsen bei der
alternden Frau und ihre Folgen für den Organismus.

5. Symposion Ges. für Endokrinologie 1957

Springer-Verlag: Berlin-Göttingen-Heidelberg 1958.

83. W e r t h , G. :

Die gonadotropen Hormone.

Arzneimittelforschung 5, 409 (1955).

84. W ü t e r l e , A. und W. S c h m i d t :

Hormonuntersuchungen im mensuellen Zyklus.

Zbl. Gynäk. 81, 1389 (1959).

85. Z o n d e k , B. :

Über die Hormone des Hypophysenvorderlappens.

Klin. Wochenschr. 393, (1930).

86. Z o n d e k , B. :

Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens.

Zbl. Gynäk. 2303, (1937).

Zum Schluß möchte ich Herrn Privatdozent Dr. R. Kaiser meinen besonderen Dank aussprechen für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die sehr freundliche Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. W. Bickenbach danke ich, daß ich die Möglichkeit hatte, an seiner Klinik die Untersuchungen durchzuführen.

Auch Fräulein Rogowski danke ich für ihre Anleitungen und ihre Hilfe bei der Durchführung der Laborarbeiten.

Lebenslauf.

Am 8. Mai 1938 wurde ich als Sohn des Rektors Fritz Vanselow und seiner Ehefrau Friedel, geborene Gaugel, in Singen a.Htw. geboren.

Nach Abschluß der 6. Volksschulklasse besuchte ich von 1950 bis zum Abitur 1958 das Humanistische Gymnasium in Konstanz am Bodensee.

Im Sommersemester 1958 begann ich an der Universität in Freiburg das Medizinstudium. Nach dem Vorphysikum setzte ich mein Studium an der Universität in München fort, wo ich im Herbst 1960 die ärztliche Vorprüfung ablegte.

Im 7. Semester studierte ich in Wien und kehrte danach wieder nach München zurück. Hier beendete ich mein Studium und legte im Herbst 1963 die ärztliche Prüfung ab.

